

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS – PUC-GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
COORDENAÇÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU*
ESCOLA DE CIÊNCIAS SOCIAIS E DA SAÚDE
MESTRADO EM ATENÇÃO À SAÚDE

André Luiz Fernandes da Silva

**SUSCETIBILIDADE DE *Escherichia coli* RESISTENTE A CIPROFLOXACINO
ISOLADA DE INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO DE ORIGEM COMUNITÁRIA**

Goiânia
2019

André Luiz Fernandes da Silva

**SUSCETIBILIDADE DE *Escherichia coli* RESISTENTE A CIPROFLOXACINO
ISOLADA DE INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO DE ORIGEM COMUNITÁRIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Atenção à Saúde, da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, para obtenção do título de Mestre em Atenção à Saúde.

Área de Concentração: Saúde e Enfermagem

Linha de Pesquisa: Promoção da Saúde

Orientador: Prof. Dr. José Rodrigues do Carmo Filho

Goiânia

2019

S586s Silva, André Luiz Fernandes da
Suscetibilidade de Escherichia coli resistente a ciprofloxacino
isolada de infecção do trato urinário de origem comunitária/
André Luiz Fernandes da Silva.-- 2020.
70 f.; il.

Texto em português, com resumo em inglês
Dissertação (mestrado) -- Pontifícia Universidade
Católica de Goiás, Escola de Ciências Sociais e da
Saúde, Goiânia, 2020
Inclui referências: f. 41-59

1. Infecções urinárias. 2. Antibióticos. 3. Drogas
- Resistência em micro-organismos. 4. Testes de sensibilidade
bacteriana. I.Carmo Filho, José Rodrigues do. II.Pontifícia
Universidade Católica de Goiás - Programa de Pós-Graduação
em Atenção à Saúde - 2020. III. Título.

CDU: Ed. 2007 -- 616.63(043)

ATA DE SESSÃO PÚBLICA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE Mestrado NO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU EM ATENÇÃO À SAÚDE DA PONTIFÍCA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS.

No dia 30 de agosto de 2019, às 09h, na sala de Defesas de Teses, Dissertações e Monografias, Área IV, bloco D, Campus I da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, André Luis Fernandes da Silva, discente do curso de Pós-Graduação Stricto Sensu Mestrado em Atenção à Saúde (2007.1.2185.9021-7) da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, expôs, em Sessão Pública de Defesa de Dissertação de Mestrado, o trabalho intitulado **SUSCEPTIBILIDADE DE ESCARIFICOM COLT RESISTENTE A CIPROFLOXACINA ISOLADA DE INFECÇÃO DO TRATO URNÁRIO DE ORIGEM COMUNITÁRIA**, para Comissão de Avaliação composta pelo(s) docente(s): **Dr. José Rodrigues da Cunha Filho** (Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Presidente da Comissão), **Dra. Adenilde Custódia Silva e Sousa** (Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Membro Convocado Interno), **Dr. Hélio Galvão Júnior** (Universidade Federal de Goiás, Membro Convocado Interno), **Dra. Maria Aparecida da Silva Vieira** (Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Membro Suplente Interno) e **Dra. Anacélia Ferreira Veiga Tigghe** (Universidade Federal de Goiás, Membro Suplente Externo). O trabalho da Comissão de Avaliação foi conduzido pelo(s) docente(s) Presidente que, inicialmente, após apresentar os docentes integrantes da Comissão, concedeu 30 minutos ao(a) discente candidato(a) para que este(s) expusesse o trabalho. Após a exposição, o(a) docente Presidente concedeu a palavra a cada membro convidado da Comissão para que estes arjuzem o(a) discente candidato(a). Após o encerramento das arguições, a Comissão de Avaliação, reunida isoladamente, avaliou o trabalho desenvolvido e o desempenho do(a) discente candidato(a) na exposição, considerando a trajetória do(a) no curso de mestrado. Como resultado de avaliação, a Comissão de Avaliação deliberou pela:

Aprovação da dissertação

A Comissão de Avaliação declara o(a) discente candidato(a) Mestre em Atenção à Saúde. A Comissão de Avaliação pode sugerir alterações de forma que o conteúdo considerado aceitável, não impedindo da aprovação do trabalho. As alterações deverão ser indicadas no Anexo ao presente documento e/ou podem constar na versão final pelo membro da Comissão de Avaliação para a sessão de defesa da dissertação. Nesse caso, a versão final corrigida deverá ser entregue ao(a) discente candidato(a) no final da sessão. O(A) discente candidato(a) terá o prazo de sessenta (60) dias para as argues e entrega da versão final na Secretaria do Curso de Pós-Graduação Stricto Sensu Mestrado em Atenção à Saúde, contado a partir da data de sessão de defesa de dissertação.

Aprovação da dissertação mediante reformulação

A Comissão de Avaliação determina que o(a) discente candidato(a) terá o prazo máximo de cento e oitenta (180) dias para realizar a reformulação necessária no trabalho, contado a partir da data de sessão de defesa da dissertação. Os pontos para a reformulação deverão ser indicados no Anexo ao presente documento e/ou podem constar na versão final pelo membro da Comissão de Avaliação para a sessão de defesa da dissertação. Nesse caso, a versão final, contendo os pontos de reformulação, deverá ser entregue ao(a) discente candidato(a) no final da sessão. Dentro do prazo para reformulação sacramentalizada, o(a) discente candidato(a) deverá solicitar à Coordenação do Curso de Pós-Graduação Stricto Sensu Mestrado em Atenção à Saúde a nova avaliação do trabalho, a ser feita através do procedimento específico para caso de reformulação.

Reprovação da dissertação

A Comissão de Avaliação determina que o trabalho apresentado não satisfaz as condições mínimas para ser considerado dissertação de mestrado válida à obtenção do título de Mestre em Atenção à Saúde. O(A) discente candidato(a) pode interpor recurso à decisão da Comissão de Avaliação no prazo máximo de trinta (30) dias, contado a partir da data de sessão de defesa da dissertação.

A Comissão de Avaliação:	Para uso da Coordenação/Secretaria de MAS:
 Prof. Dr. José Rodrigues da Cunha Filho Membro Presidente Pontifícia Universidade Católica de Goiás	 Prof. Dra. Adenilde Custódia Silva e Sousa Coordenadora do Curso de Pós-Graduação Stricto Sensu Mestrado em Atenção à Saúde Pontifícia Universidade Católica de Goiás
 Prof. Dr. Hélio Galvão Júnior Membro Convocado Interno Universidade Federal de Goiás	
 Prof. Dra. Adenilde Custódia Silva e Sousa Membro Convocado Interno Pontifícia Universidade Católica de Goiás	
Dra. Dra. Maria Aparecida da Silva Vieira Membro Suplente Interno Pontifícia Universidade Católica de Goiás	
Prof. Dra. Anacélia Ferreira Veiga Tigghe Membro Suplente Externo Universidade Federal de Goiás	
	OBSERVAÇÕES: 1. Documento válido somente se assinado pela Coordenação e pela Secretaria do MAS/PROG/PUC Goiás. 2. _____ 3. _____ Visto Secretária:  Goiânia, ____/____/2019.



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA

Av. Uirapuru, 1380 - Cuiabá Universitário
Cidade Universitária - CEP 74605-910
Goiás - DF
Fone: (62) 3246.5129 - Fax: (62) 3246.1370
www.pucgoias.edu.br - pucgoias@pucgoias.edu.br

ANEXO DA ATA DE SESSÃO PÚBLICA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE Mestrado NO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU EM ATENÇÃO À SAÚDE DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS.

Discente: ANDRÉ LUIZ FERNANDES DA SILVA

Matrícula: 2017.1.2105.0021-7

Título da dissertação: SUSCEPTIBILIDADE DE ESCHERÍCHIA COLI RESISTENTE A CIPROFLOXACINA ISOLADA DE INFECÇÃO DO TRATO UROLOGIAL DE ORIGEM COMUNITÁRIA.

Data da defesa: 30 de agosto de 2019.

Correções; modificações; alterações; comentários; observações; pontos para reformulação etc. (Assinatura obrigatória).

Prof. Dr. José Rodrigo do Carmo Filho ^(Presidente do Exame) Assinatura: [Assinatura]
Assinale em caso afirmativo: O exortador não para o exame até entregar ao discente com as correções necessárias.

Observações adicionais ^(Opcional)

Prof. Dr. Hélio Galvão Júnior ^(Membro Examinador) Assinatura: [Assinatura]
Assinale em caso afirmativo: O exortador não para o exame até entregar ao discente com as correções necessárias.

Observações adicionais ^(Opcional)

Profa. Dra. Adenilda Custódia Silva e Souza ^(Membro Examinador) Assinatura: [Assinatura]
Assinale em caso afirmativo: O exortador não para o exame até entregar ao discente com as correções necessárias.

Observações adicionais ^(Opcional)

Profa. Dra. Maria Aparecida da Silva Vieira ^(Membro Examinador) Assinatura: [Assinatura]
Assinale em caso afirmativo: O exortador não para o exame até entregar ao discente com as correções necessárias.

Observações adicionais ^(Opcional)

Profa. Dra. Anacleta Ferreira Velga Tópica ^(Membro Examinador) Assinatura: [Assinatura]
Assinale em caso afirmativo: O exortador não para o exame até entregar ao discente com as correções necessárias.

Observações adicionais ^(Opcional)

Nome do(a) discente: <u>[Assinatura]</u> ANDRÉ LUIZ FERNANDES DA SILVA Discente Candidato(a) 2017.1.2105.0021-7 Curso de Pós-Graduação Stricto Sensu Mestrado em Atenção à Saúde Pontifícia Universidade Católica de Goiás	Para Uso da Coordenação/Secretaria do MAST Vista Secretária: <u>[Assinatura]</u>  Goiás, _____ / 2019.
--	--

André Luiz Fernandes da Silva

DEDICATÓRIA

Dedico esta pesquisa àqueles que me apoiaram durante toda esta caminhada. Vocês estarão sempre em minha memória.

Aos que vieram antes de mim e àqueles que virão depois, colaborando para o desenvolvimento da humanidade.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por ter me guiado em meus caminhos e decisões.

Ao Prof. Dr. José Rodrigues do Carmo Filho, pela oportunidade, paciência, compreensão e conhecimento.

Aos professores do Programa de Mestrado em Atenção à Saúde, por todos os saberes adquiridos durante esta jornada.

Ao meu filho, Oliver Fernandes Belos, por fazer parte da minha vida.

À minha esposa, Jordana Belos dos Santos, por sua compreensão, amor e incentivo.

Aos meus colegas de grupo de pesquisa que colaboraram nesta caminhada.

RESUMO

SILVA, A.L.F. **Suscetibilidade de *Escherichia coli* resistente a Ciprofloxacino isolada de Infecção do trato urinário de origem comunitária.** 2019. 71p. Dissertação de Mestrado – Escola de Ciências Sociais e da Saúde – Mestrado em Atenção à Saúde, Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia.

Introdução: A Infecção do Trato Urinário (ITU) é uma das infecções bacterianas mais prevalentes no adulto, causando morbidade aguda e crônica. O objetivo do estudo foi analisar as características epidemiológicas e microbiológicas dos pacientes com infecções do trato urinário de origem comunitária causada por *Escherichia coli* resistente a Ciprofloxacino no Município de Goiânia-GO. Método: Estudo de série temporal, conduzido no período de janeiro de 2011 a dezembro 2017 na cidade de Goiânia, em que foram analisados registros de uroculturas positivas de origem comunitária que resultaram no isolamento e identificação de *Escherichia coli* resistente a ciprofloxacino, os exames de urocultura foram provenientes de quatro laboratórios clínicos da cidade Goiânia – GO. Resultados: Dos 20.272 antibiogramas avaliados, foi identificado cultura positiva para *E. coli* em 12.866 (65,9%) laudos. Desse total, 3.363 (26,1%) eram resistentes a Ciprofloxacino. A maior proporção das ITU ocorreu no sexo feminino (90,1%), porém maiores taxas de resistência foram identificadas em isolados no sexo masculino (40,9%) ($p < 0,001$), assim como a maior chance de infecção foi no sexo masculino [2,132 (1,891-2,402)]. Maiores proporções de resistência com as respectivas médias de crescimento da resistência, sucessivamente, foram para Ácido Nalidíxico (81,7%) e + 5,9, Norfloxacina (59,5%) e - 72,8, Amoxicilina/Clavulanato (27,1%) e + 1,4, Nitrofurantoína (26,5%) + 508,8; seguido por Tobramicina (22,3%) - 61,4, Ceftriaxona (13,5%) e + 250,0. Conclusão: Houve aumento do crescimento médio da resistência aos principais antibióticos usados no tratamento de ITU de origem comunitária. A proporção da resistência foi elevada para Nitrofurantoína, Norfloxacina, Amoxicilina/Clavulanato, Ceftriaxona e Tobramicina. A tendência do crescimento da resistência foi estável para os antimicrobianos analisados, exceto para a gentamicina, que decresceu.

Palavras-chave: Infecção do Trato Urinário; Infecção de Origem Comunitária; Resistência a Antibióticos; *Escherichia coli*.

ABSTRACT

SILVA, A.L.F. **Susceptibility *Escherichia Coli* Resistance Ciprofloxacin isolated from urinary tract in community-acquired.** 2019. 71p. Master's Dissertation – School of Social Sciences and Health – Master's Degree in Health Care, Pontificia Catholic University of Goiás, Goiânia.

Introduction: Urinary Tract Infection (UTI) is one of the most prevalent bacterial infections in adults, causing acute and chronic morbidity. The aim of the study was to analyze the epidemiological and microbiological characteristics of patients with community-based urinary tract infections caused by Ciprofloxacin-resistant *E. coli* in the city of Goiânia-GO from 2011 to 2017 Method: Time series study, performed from 2011 to 2017, with the participation of four clinical laboratories. All the positive urine cultures with the corresponding antibiogram were considered. Only the first report of each patient was included in the analysis, and the reinfection cases that occurred three or more months after the first one. Results: from 20,272 antibiograms evaluated, positive culture for *E. coli* was identified in 12,866 (65,9%) reports. Of this total 3,363 (26,1%) were resistant to Ciprofloxacin. The highest proportion of UTI occurred in females (90,1%), but higher resistance rates were identified in isolates in males (40,9%) ($p < 0.001$), as well as the highest chance of infection was in males [2,132 (1,891-2,402)]. Higher resistance proportions with the respective resistance growth averages were, respectively, for Nalidix Acid (81,7%) and + 5,9, Norfloxacin (59,5%) and - 72,8, Amoxicillin/Clavulanate (27,1%) and + 1,4, Nitrofurantoin (26,5%) + 508,8; followed by Tobramycin (22,3%) - 61,4, Ceftriaxone (13,5%) and + 250,0. Conclusion: There was an increase in the average growth of resistance to the main antibiotics used in the treatment of community-based UTI. The proportion of resistance was high for Nitrofurantoin, Norfloxacin, Amoxacillin/Clavulanate, Ceftriaxone and Tobramycin. Resistance growth trend was stable for the analyzed antimicrobials, except for the decreasing gentamicin.

Keywords: Urinary Tract Infection; Community-Acquired Infection; Antibiotic Resistance; *Escherichia coli*.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figuras

- Fig. 1 - Frequência de uroculturas positivas de *E. coli* no município de Goiânia-GO, Brasil, no período de 2011 a 2017 31
- Fig. 2 - Variação do aumento da resistência de *E. coli* resistente a Ciprofloxacino no município de Goiânia-GO, Brasil, no período de 2011 a 2017 33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Padrão fenotípico de susceptibilidade de <i>E. coli</i> resistente a Ciprofloxacino por sexo e idade em isolados de 2011 a 2017. Goiânia-GO, Brasil	32
Tabela 2 - Variação do padrão de resistência de <i>E. coli</i> resistente a Ciprofloxacino no período de 2011 a 2017, Goiânia-GO, Brasil	34
Tabela 3 - Análise de tendência do crescimento no padrão de resistência de <i>E. coli</i> resistente a Ciprofloxacino no período de 2011 a 2017	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMC	Amoxicilina + Clavulanato
AMP	Ampicilina
AMP/SUL	Ampicilina + Sulbacta
CIP	Ciprofloxacino
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
ESBL	β -lactâmicos de Espectro Estendido
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i> .
UPEC	<i>Escherichia coli. Uropatogênica</i>
K.P	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
gyrA	DNA girase A
gyrB	DNA girase B
ITU	Infecção do Trato Urinário
PUC-GO	Pontifícia Universidade Católica de Goiás
SXT	Sulfametoxazol + Trimetoprima
SUS	Sistema Único de Saúde
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
GBS	<i>Streptococcus</i> do grupo B
UFC	Unidades Formadoras de Colônia

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVOS	13
2.1	Objetivo geral	13
2.2	Objetivos específicos	13
3	REVISÃO DA LITERATURA	14
3.1	Aspectos microbiológicos da <i>Escherichia coli</i>	14
3.2	Agentes etiológicos associados às infecções do trato urinário	14
3.3	Classificação da ITU e suas características clínicas	15
3.4	Epidemiologia das infecções do trato urinário de origem comunitária causada por <i>Escherichia coli</i> resistente a Ciprofloxacino	16
3.4.1	Epidemiologia da ITU no mundo	16
3.4.2	Epidemiologia da ITU no Brasil	17
3.5	Mecanismos de resistência	19
4	MATERIAL E MÉTODO	22
4.1	Tipo, localização e período do estudo	22
4.2	População do estudo	22
4.3	Crterios de inclusão e exclusão	22
4.4	Coleta de dados	23
4.5	Tratamentos estatísticos	23
4.6	Aspectos éticos	25
5	RESULTADOS	26
5.1	Tendência da resistência de <i>Escherichia coli</i> isolada de infecção do trato urinário de origem comunitária	26
6	CONCLUSÃO	53
	REFERÊNCIAS	54
	APÊNDICE – NORMAS DE PUBLICAÇÃO	60
	ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	66
	ANEXO B – DECLARAÇÃO HEMATOLOGIA E LABORATÓRIO DE PESQUISAS CLÍNICAS LTDA	68
	ANEXO C – DECLARAÇÃO LABORATÓRIO MÉDICO OSWALDO CRUZ	69
	ANEXO D – DECLARAÇÃO LABORATÓRIO C.A.P.C	70

1 INTRODUÇÃO

A infecção do trato urinário (ITU) é uma das infecções bacterianas mais comuns na população mundial, assim como uma das indicações mais comuns para o uso de antimicrobianos (CHERVET *et al.*, 2017; PHE, 2018). A ITU é um problema de saúde pública global, causando impacto significativo em milhões de pacientes, além do fato de ser considerada uma das doenças infecciosas bacterianas com maior prevalência em humanos (GUPTA *et al.*, 2011; PERLETTI *et al.*, 2018). Considera-se como ITU a presença e multiplicação microbiana com invasão tecidual de qualquer segmento do aparelho urinário, começando na uretra até os rins (DUNCAN *et al.*, 2013; KLINE; BOWDISH, 2016).

A ITU é causa importante de morbidade em pessoas de ambos os sexos, acometendo todas as idades. A prevalência pode variar de acordo com a idade e o sexo, porém são maiores em pacientes do sexo feminino (FOXMAN *et al.*, 2000; JOHNSON *et al.*, 2011). Estima-se que a probabilidade para as mulheres adquirirem ITU é de 60%, com a possibilidade de uma a cada duas mulheres contrair infecção de trato urinário durante a sua vida (FOXMAN *et al.*, 2000). A estimativa elevada pode ser atribuída ao aumento de colonização do trato urinário em mulheres, quando comparado aos homens, e tal fato deve-se principalmente a fatores anatômicos, como a proximidade do meato uretral com a região retal (CURTISS *et al.*, 2017; SALVADOR *et al.*, 2012).

A contaminação começa por via ascendente, que constitui a forma mais frequente de infecção urinária com a contaminação periuretral por um uropatógeno residente no intestino, seguida pela colonização da uretra e posterior migração do patógeno para a bexiga. Este processo de contaminação está associado a adesão, que é um dos eventos que conferem ao patógeno a habilidade de aderir ao trato urinário (MIRELES *et al.*, 2015).

Em relação aos microrganismos causadores da ITU, as bactérias Gram-negativas e Gram-positivas, bem como certos fungos, são capazes de contaminar o indivíduo. O agente causal mais comum para ITU é a *Escherichia Uropatogênica Coli* (UPEC). Para os agentes envolvidos na ITU, a UPEC é seguida na prevalência por *Klebsiella Pneumoniae*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus Faecalis*, *Streptococcus* do grupo B (GBS), *Proteus mirabilis*,

Pseudomonas aeruginosa, *Staphylococcus aureus* e *Candida* spp. (CURTISS; METHTHANANDA; DUCKTE, 2017; FOXMAN, *et al.*, 2000).

Diferentes estudos demonstram que a prevalência da ITU é diversificada dentro do mesmo continente, país e até dentro da mesma região (CUNHA; ASSUNÇÃO; FREITAS, 2016).

A terapêutica antimicrobiana é primordial para eliminar as principais bactérias associadas a ITU (BOECKEL *et al.*, 2014; KHOSHNOOD *et al.*, 2017). Entretanto, o aumento de consumo de antibiótico, associado à crescente taxa de resistência dos microrganismos causadores de ITU, vem proporcionando um desafio global para a saúde pública em relação ao tratamento das infecções bacterianas (MARAOKI *et al.*, 2013).

Diante do aumento da resistência e o uso inapropriado de antibióticos, torna-se importante conhecer as características epidemiológicas desses microrganismos, pois é fundamental para estabelecer a terapia empírica inicial mais direcionada. Essa conduta evita o uso desnecessário de antimicrobianos e, sobretudo, é importante para uma seleção adequada de uso de antibiótico, podendo minimizar a pressão seletiva e retardar a crescente taxa de resistência (FOXMAN, *et al.*, 2000).

O aumento de bactérias multirresistentes representa um desafio para o tratamento dessas infecções, necessitando, portanto, de revisões e análises periódicas do perfil de suscetibilidade dos microrganismos associados com estas infecções e até mesmo detectar a emergência de novos patógenos causadores de ITU (TANG *et al.*, 2016).

No Brasil, poucos estudos investigam o crescimento temporal da resistência antimicrobiana dos uropatógenos em pacientes com ITU adquirida na comunidade. Portanto é importante a realização de uma análise temporal de exames de uroculturas positivas para *Escherichia coli* resistente a ciprofloxacino no município de Goiânia – GO.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Analisar as características epidemiológicas e microbiológicas dos pacientes com infecções do trato urinário de origem comunitária causada por *E. coli* resistente a Ciprofloxacino no Município de Goiânia-GO no período de 2011 a 2017.

2.2 Objetivos específicos

- Identificar a proporção de paciente com infecção de trato urinário de origem comunitária causada por *E. coli*;
- Avaliar o perfil de suscetibilidade aos diversos antimicrobianos comumente usados no tratamento da infecção urinária de origem comunitária causada por *E. coli* resistente a Ciprofloxacino;
- Analisar o crescimento da resistência de *E. coli* resistente a Ciprofloxacino.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Aspectos microbiológicos da *Escherichia coli*

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

A *E. coli* apresenta um alto grau de diversidades genéticas, principalmente genes de virulência especializados em patogenicidade que auxiliam na colonização do trato urinário (ULLET *et al.*, 2013). Para colonizar e estabelecer uma ITU, cepas de *E. coli* uropatogênicas expressam vários tipos de fatores que ajudam a bactéria aderir a célula, adesinas fimbriais e não-fimbriais. Fímbrias tipo I e fímbrias tipo P são as fímbrias mais comuns encontradas em cepas uropatogênicas e que estão relacionadas com a colonização inicial da uretra (NAJAR; SALDANHA; BANDAY, 2009).

Muitas cepas uropatogênicas produzem hemolisina, que pode estar envolvida em doenças renais, por meio de sistemas de sequestro de ferro para ajudar no crescimento; outras produzem cápsula que permite o escape do sistema imune (SLAVCHEV; PISAREVA; MARKOVA, 2009).

Antígenos de superfície do tipo O (somático), tipo H (flagelar) e tipo K (capsular) são identificados em *E. coli*. São reconhecidos mais de 170 sorogrupos de antígeno de tipos diferentes (POLETTI; REIS, 2005).

3.2 Agentes Etiológicos associados às Infecções do Trato Urinário

As ITU são causadas por bactérias Gram-negativas e Gram-positivas, bem como por certos fungos. O agente causal mais comum para ITU é *Escherichia*

Uropatogênica Coli (UPEC), seguida na prevalência por *Klebsiella Pneumoniae*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus Faecalis*, *Streptococcus* do grupo B (GBS), *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Candida* spp. (FOXMAN, 2014; CURTISS; METHTHANANDA; DUCKTE, 2017).

Os microrganismos mais frequentes na ITU são bacilos classificados como gram-negativos com destaque para *E. coli*, respondendo por 90,0% dos casos relatados, enquanto que os cocos gram-positivos são responsáveis por apenas 6% de todas as contaminações (COSTA *et al.*, 2010; KORB *et al.*, 2016).

3.3 Classificação da ITU e suas características clínicas

A apresentação clínica da ITU está relacionada de acordo com o sítio anatômico comprometido, apresentando diferentes sintomatologias e complicações, podendo ser uma cistite, uretrite, urosespi a uma pielonefrite, sendo capaz de evoluir para septicemia e até levar a morte (THOMAS; HOOTON, 2014).

Pode ocorrer, também, a situação em que a ITU se apresente de forma assintomática, atribuindo a ausência de sintomas à denominação de bacteriúria assintomática. A bacteriúria assintomática está presente em 25,0% a 50,0% das mulheres e 15,0% a 40,0% dos homens (SMELOV; NABER; JOHANSEN, 2016; NICOLLE, 2016; RORIZ FILHO *et al.*, 2010; LOPES; TAVARES, 2004).

Quanto a localização, é classificada como baixa ou alta, isto é, quando baixa pode comprometer somente o trato urinário baixo, resultando em um diagnóstico de cistite, ou quando alta pode afetar simultaneamente o trato urinário inferior e superior.

Em relação às complicações, podem ser classificadas em não complicadas e complicadas. As ITU de origem não complicadas surgem em condições normais do trato urinário e são desenvolvidas fora do ambiente hospitalar.

Entre os sinais clínicos, menciona-se disúria, urgência miccional, polaciúria, nictúria, piúria, dor suprapúbica e febre, que não é um sinal clínico corriqueiro (RORIZ FILHO *et al.*, 2010; LOPES; TAVARES, 2004; KANG *et al.*, 2018; KRANZ *et al.*, 2017).

As ITU de origem complicada, comumente são adquiridas no ambiente hospitalar, após 48 horas de internação ou 48 após a alta hospitalar (TANG *et al.*, 2016), e associam-se a causas obstrutivas, tais como hipertrofia benigna de próstata, tumores, urolitíase, estenose de junção uretero-piélica, corpos estranhos, causas

anatomofuncionais, causas metabólicas e uso de sondas vesicais (CHUNG; KELLER; LIN, 2013; FASUGBA *et al.*, 2015; BOUCHILON *et al.*, 2013).

Entre os sinais clínicos, relata-se quadros associados a febre elevada, geralmente superior a 38°C, a calafrios e dor lombar uni ou bilateral. Esses três sinais formam a tríade de sintomas clínicos da pielonefrite (FOXMAN, 2014; SUBASHCHANDRABOSEA *et al.*, 2014; LOPES; TAVARES, 2004).

3.4 Epidemiologia das infecções do trato urinário de origem comunitária causada por *Escherichia coli*

3.4.1 Epidemiologia da ITU no mundo

As infecções urinárias são um alarmante problema de saúde pública no mundo, figurando como a segunda infecção mais frequente na população mundial, presente em ambientes comunitários e hospitalares. A incidência de ITU é de 150 milhões de pessoas acometida por ano em todo o mundo e *E. coli* é o uropatógeno de maior prevalência (GUPTA; HOOTON *et al.*, 2011; PERLETTI *et al.*, 2018).

Nos estados Unidos (EUA), a ITU é responsável por aproximadamente 8 milhões de consultas médicas, contribuindo para 13.000 mortes todos os anos (NISKA;BHUIYA; XU, 2010; KUMAR; DAS, 2017). Estima-se que nos EUA o custo da ITU seja por volta de 3,5 bilhões por ano (CURTISS;METHTHANANDA; CUCKTE, 2017; KHOSHNOOD *et al.*,2017; MIRELES *et al.*, 2015).

Um estudo conduzido na França identificou que ocorreu o aumento da prevalência de patógenos bacterianos resistentes aos antimicrobianos. O estudo revelou que a *E. Coli* foi isolada em 82,8% dos casos de ITU (ROSSIGNOL *et al.*, 2016). Em média, a resistência em isolados e *E. coli* uropatogênica é de 11,8% para cefalosporinas de terceira geração e 22,3% para fluoroquinolonas.

Uma pesquisa realizada na cidade de Paris analisou 1.123 culturas durante o seu período de estudo, e o patógeno mais prevalente foi *E. Coli*, em 69% dos casos. O percentual de resistência antimicrobiana de *E. Coli* às quinolonas foi de 80% e observou-se sensibilidade à nitrofurantoína de 98,9% dos casos (CHERVET *et al.*, 2017). As infecções relacionadas ao trato Urinário é a infecção mais comum na comunidade adulta na França, com incidência estimada de 625.000 novos casos por ano (FOXMAN *et al.*, 2000).

Em um recente estudo realizado na cidade de Madri, na Espanha, foram analisadas 30.144 amostras de culturas de Urina de pacientes atendidos na atenção primária à saúde, *E. coli* foi isolado em 61,4% das amostra positivas (GRADOS; THUISSARD; ALÓS, 2018).

Na Polônia, um estudo apontou que *E. coli* foi o patógeno mais prevalente e somente 65,8% dos isolados apresentaram suscetibilidade para Ciprofloxacino. Em mulheres com 65 anos ou mais, a *E. coli* representou 72,1% das ITUs (STEFANIUK *et al.*, 2016).

Em uma pesquisa conduzida na Suécia, verificou-se que o risco para ITU comunitária aumenta de acordo com a idade e, no estudo realizado, mulheres com idade acima de 85 anos a prevalência foi de 29,0% (ERIKSSON *et al.*, 2010).

No continente asiático, os índices de resistências em isolados urinários de *E. coli* de pacientes com ITUs resistentes à fluoroquinolonas e cefalosporinas de terceira geração foi de 50,0%. A prescrição de fluorquinolona para o tratamento de ITU no continente asiático, especificamente na Coreia, é muito elevada. Nesse país, *E. coli* foi isolada em 87,7% dos isolados das ITU (HSUEH *et al.*, 2011).

Na China, as enterobactérias correspondem a 88,5% dos isolados causadores de ITUs. Dentre esses *E. coli* e *K. pneumoniae* são responsáveis por 63,2% e 12,2%, respectivamente, das ITUs de origem comunitária (YANG; *et al.*, 2017).

Tendo em vista a preocupação mundial com a resistência aos antimicrobianos, a Organização Mundial de Saúde (OMS) apresentou, em seu relatório de 2014, que no continente Africano os dados sobre a prevalência de resistência antimicrobiana são deficientes (WHO, 2014).

Em um estudo realizado em Dakar, Senegal, identificou que 90% das bactérias isoladas de pacientes com ITU eram Gram-negativas (*E. coli* (50,3%), *Klebsiella* (14,3%), *P.aeruginosa* (9,5%) e *Enterobacter cloacae* (6,8%). Trimetoprim/sulfametoxazol, ácido nalidíxico e fluoroquinolonas foram os medicamentos menos ativos, apresentando uma taxa de resistência de 73,0%, 69,0% e 60,0% (BARRY *et al.*, 2017).

3.4.2 Epidemiologia da ITU no Brasil

No Brasil, a dispersão de UPEC está presente em várias partes do território. Na cidade de Goiânia, de 442 amostras a UPEC prevaleceu em 67,9% dos casos

(POLETTI; REIS, 2005). Em Brasília, entre as cepas analisadas de UPEC, 18,8% eram resistentes a Ciprofloxacino (SILVA *et al.*, 2017). Um outro estudo com ITU de origem comunitária, realizado em Jataí-GO, avaliou 2.181 culturas de urina, 82,0% dos pacientes eram do sexo feminino, o micro-organismo mais isolado foi *E. coli* (61,0%), apresentando altos níveis de resistência à quinolona (48,6%) (MORAES *et al.*, 2014).

Um estudo realizado no Estado de São Paulo, entre os anos de 2014 e 2015, com isolado de ITU, identificou aumento da taxa de resistência de *E. coli* para algumas classes de medicamentos, que foram as seguintes: quinolonas (28,51%), ampicilina (61,69%), cefalosporinas de primeira geração (Cefazolim 22,12%) e de terceira geração (Ceftazidime 14,4% e Ceftriaxone 19,31%) e de quarta geração (Cefepime 10,86), os nitrofuranos (4,79%) e os inibidores de via de folato (35,98%) (MATTOS *et al.*, 2017).

Na cidade do Espírito Santo, a *E. coli* estava presente em 71,0% das uroculturas analisadas (FARIA; BAZONI; FERREIRA, 2016), e no Rio de Janeiro esta porcentagem chegou 76,5% (GOMES *et al.*, 2016).

No estado do Rio de Janeiro, um estudo realizado com pacientes apresentando ITU sintomática adquirida na comunidade causada por *E. coli*, evidenciaram resistência ao Ácido Nalidíxico, Ciprofloxacino, Levofloxacina, Norfloxacina e Nitrofurantoína em 7,0%, 7,0%, 7,0% e 3,0% dos casos, respectivamente (SOUZA SILVA *et al.*, 2017). Em Nova Friburgo, no Rio de Janeiro, a suscetibilidade antimicrobiana para *E. coli* revelou que a maioria de *E. coli* isoladas de ITU de origem comunitária eram resistentes à ampicilina (45,0%), Ácido Nalidíxico (37,14%) e Nitrofurantoína (35,71%) (GOMES *et al.*, 2016).

Em Chapecó-SC, um estudo epidemiológico sobre ITU, de setembro de 2009 a setembro de 2012, revelou que o agente etiológico mais prevalente foi a *E. coli*, tanto em pacientes do gênero feminino (73,7%) quanto em pacientes do gênero masculino (53,6). Entre as classes de antimicrobianos, as fluorquinolonas foi a classe que apresentou maior resistência em pacientes, tanto do gênero feminino (37,4%) quanto masculino (42,8%) (DIAS; COELHO; DORIGON, 2015).

Estudo conduzido em Florianópolis demonstrou que 70,1% dos isolados de uroculturas de origem comunitárias eram *E. coli*, os quais demonstraram reduzida sensibilidade à Nitrofurantoína (14,07%), Ácido Nalidíxico (31,58%), Ciprofloxacino (22,73%) e Norfloxacino (22,21%) (ALVES; EDELWEISS; BOTELHO, 2016).

No Brasil, *E. coli* foi o microrganismo mais prevalente e a taxa de resistência a Ciprofloxacino foi elevada (35,0%), um aumento significativo a esse fármaco (D'ADDAZIO; MORAES, 2015). Outro estudo mostrou que as análises de variações temporais da resistência antimicrobiana tiveram aumento linear para as fluoroquinolona e notadamente a Ciprofloxacino (63,53%) (RODRIGUES; NOGUEIRA, 2016).

A resistência bacteriana tornou se uma ameaça à vida, gerando mobilização das organizações de saúde para a realização de pesquisas, visando caracterizar a prevalência de patógenos e suas características, incluindo o perfil de resistência antimicrobiana (WHO, 2014).

3.5 Mecanismos de resistência

A resistência deve ser definida como a capacidade da bactéria sobreviver aos efeitos de agentes físicos ou químicos nocivos. A resistência aos antimicrobianos pode ser intrínseca a uma espécie bacteriana ou adquirida. A resistência intrínseca está relacionada com mecanismos que são naturalmente expressos pelas bactérias e a resistência adquirida resulta da transferência de genes de resistência entre bactérias que poderá ser por conjugação, transdução ou transformação (RUSSEL, 2013).

O mecanismo de resistência bacteriana poderá ser expresso por diferentes meios, tais como as alterações da permeabilidade celular e dos receptores celulares, bomba de efluxo e pela degradação enzimática do antibiótico (COSTA *et al.*, 2010).

A resistência a múltiplas drogas, refere-se a uma bactéria que é resistente a diferentes classes de antimicrobianos, ou seja, que possui diferentes mecanismos de resistência. As bactérias multirresistentes frequentemente demonstram resistência cruzada a múltiplas classes de antimicrobianos (MAGIORAKOS *et al.*, 2012).

Os doentes que sofrem de ITU sintomática comumente serão tratados com antibióticos e estes tratamentos podem resultar em alteração da microbiota normal da vagina e do trato gastrointestinal e na seleção de microrganismos multirresistentes (KOSTAKIOT; HULTGREN; HADJIFRANGISKOU, 2012).

Quando as fluoroquinolonas foram inseridas no arsenal terapêutico houve uma diminuição significativa e transitória de infecções causadas por bactérias resistentes. Porém, pouco depois, as preocupações com a resistência bacteriana também chegaram às fluoroquinolonas (BARTOLONI *et al.*, 2013).

A resistência deste fármaco depende três fatores: a capacidade de selecionar mutantes resistentes, a capacidade de alcançar concentrações que são capazes de evitar a seleção de resistência e a capacidade de agir contra bactérias mutantes geradas durante tratamentos anteriores com outras fluoroquinolonas (MACHUCA *et al.*, 2015).

Entre os mecanismos de resistência incluem duas categorias, sendo elas a de mutação e a de aquisição de genes que conferem resistência. Em se tratando das mutações de resistência, esta pode ocorrer em uma ou ambas enzimas alvo da droga, que são DNA girase e a DNA topoisomerase IV, que reduzem a ligação do fármaco ao complexo enzima-ADN. Outras mutações de resistência ocorrem em genes reguladores que controlam a expressão de bombas de efluxo nativas localizadas na membrana bacteriana. Mutações de ambos os tipos podem gerar a pressão de seleção e produzir cepas altamente resistentes. Genes de resistência adquirida em plasmídeos pode conferir resistência de baixo nível que promove a seleção de resistência de alto nível mutacional. A resistência codificada pelo plasmídeo é devida a proteínas Qnr que protegem as enzimas alvo da ação quinolona, mecanismos que frequentemente codificam resistências antimicrobianas adicionais e podem transferir a resistência a múltiplos fármacos, que inclui quinolonas (HOOPER; JACOB, 2015).

A resistência à fluorquinolona deve-se, com mais frequência, a mutações cromossômicas que alteram as enzimas-alvo, a DNA girase e a DNA topoisomerase IV, enzimas que regulam as alterações conformacionais do DNA bacteriano durante a replicação e transcrição, impedindo assim sua multiplicação e, conseqüentemente, morte celular (BEN-AMI *et al.*, 2009; DRLICA *et al.*, 2009).

Além disso, três tipos de gênese podem conferir uma redução da sensibilidade ou uma resistência abaixo do nível por meio de proteção das enzimas-alvo, modificações de algumas quinolonas ou bombeamento das quinolonas para fora das células (RORIZ FILHO *et al.*, 2010).

De acordo com o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC, 2013), nos Estados Unidos, a cada ano, cerca de dois milhões de pessoas são infectadas com bactérias resistentes aos antibióticos, e pelo menos 23.000 morrem como resultado dessas infecções.

A resistência bacteriana tornou-se uma ameaça à vida, gerando mobilização das organizações de saúde para a realização de pesquisas, visando caracterizar a

prevalência de patógenos e suas características, incluindo o perfil de resistência antimicrobiana (WHO, 2014).

O aumento da resistência dos uropatoógenos em ambiente comunitário está relacionado com o uso indevido de antimicrobianos, principalmente as fluorquinolonas que têm sido usadas como medicamento primário contra ITU de origem comunitária em regiões com alta resistência a outros antimicrobianos (KANG *et al.*, 2018).

A resistência a quase todas as classes de antimicrobianos é dramaticamente crescente, resultando na possibilidade de ocorrer uma emergência médica gerada pela rápida disseminação de patógenos que carregam determinantes de resistência sem precedentes (PERLETTI *et al.*, 2018).

4 MATERIAL E MÉTODO

4.1 Tipo, localização e período do estudo

Trata-se de estudo de série temporal, conduzido no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2017, na cidade de Goiânia, localizada no Centro-Oeste do Brasil, cuja população é de 1.302.000 habitantes (IBGE, 2010).

4.2 População do estudo

A população do estudo foi composta por pessoas, com idade maior ou igual a 18 anos, de ambos os sexos, que realizaram exames de uroculturas nos laboratórios clínicos participantes do estudo e tiveram resultado positivo para *E. coli* resistente a Ciprofloxacino.

Participaram do estudo quatro laboratórios clínicos que possuem postos de coletas de amostras clínicas em várias regiões (norte, sul, leste e oeste) da cidade de Goiânia. Dentre eles, um atende somente pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS), os outros são privados e atendem pacientes conveniados a planos privados de saúde e ao SUS.

4.3 Critérios de inclusão e exclusão

Foi incluído somente o resultado do primeiro laudo de cada paciente para evitar a duplicidade de resultados, a menos que tenha ocorrido episódio de reinfecção três meses após o primeiro resultado, e com perfil de suscetibilidade diferente da infecção anterior, também foi considerado.

Foram excluídos do estudo os resultados de exames que, independente do motivo, não foram concluídos no referido laboratório, isto é, houve pedido de nova coleta de amostra para confirmação dos resultados e o paciente não retornou para coletar nova amostra. Não foram considerados exames duplicados, do mesmo

paciente, com o mesmo agente etiológico e o mesmo perfil de sensibilidade dentro de um período inferior a três meses.

4.4 Coleta de dados

Os dados demográficos e perfis de suscetibilidade foram coletados a partir dos relatórios microbiológicos e armazenados em banco de dados no programa Microsoft Excel e, a seguir, foram analisados nos programas SPSS, versão 20.0 e Stata, versão 15.0.

Os dados referentes à suscetibilidade aos antimicrobianos foram coletados dos laudos de uroculturas e analisados a suscetibilidade dos antimicrobianos de acordo com o percentual de resistência de cada um dos antimicrobianos testados.

As culturas, realizadas pelos laboratórios participantes do estudo, foram obtidas a partir do jato médio de urina, que foram processadas e incubadas em Agar CLED a uma temperatura de 35°C. A identificação isolada foi feita pelo sistema automatizado VITEK2 (BioMérieux). O teste de suscetibilidade antimicrobiana foi realizado utilizando o sistema automatizado VITEK2 (BioMérieux).

Foi considerada como ITU a presença de bactéria na urina tendo como limite mínimo definido a existência de 100.000 unidades formadoras de colônias bacterianas por mililitro de urina (ufc/ml) (RORIZ FILHO, *et al.*, 2010).

Neste estudo, foram considerados os antimicrobianos: Nitrofurantoína, Norfloxacin, Ácido Nalidíxico, Ampicilina, Amoxicilina/Clavulanato, Cefoxitina, Ceftriaxone, Ertapenem, Piperacilina/Tazobactam, Meropenem, Amicacina, Gentamicina e Tobramicina foram considerados. As interpretações dos resultados foram feitas de acordo com as recomendações do *Clinical and Laboratory Standards Institute*, em sua respectiva versão até 30 de dezembro de 2017 (CLSI, 2017). Para fins deste estudo, a suscetibilidade foi classificada em sensível e resistente. Para efeito de análise, a suscetibilidade intermediária foi considerada como resistente.

Foram analisados todos os laudos de uroculturas positivas de origem comunitária que resultaram no isolamento e identificação de *E. coli* resistente a Ciprofloxacino.

Não se obteve acesso ao prontuário dos pacientes, sendo assim, variáveis relevantes como: manifestações clínicas (motivo da solicitação do exame), gravidade do quadro, comorbidades associadas, história de infecção prévia e exposição recente a antibióticos não foram analisadas.

4.5 Tratamentos estatísticos

A análise descritiva da resistência foi realizada utilizando frequência absoluta (n) e relativa (%). A regressão logística bivariada foi usada para avaliar o risco da resistência a Ciprofloxacino em relação ao sexo e idade.

Para verificar a tendência dos padrões de resistência foi utilizada a regressão linear generalizada de *Prais-Winsten* (ANTUNES; CARDOSO, 2015). As variáveis dependentes dos modelos foram as proporções de resistência e a variável independente correspondeu ao ano da série temporal. Assim, a equação do modelo de regressão pode ser descrita abaixo:

$$\text{Log}(Y_t) = \beta_0 + \beta_1 X, \text{ onde:}$$

β_0 é a constante ou intercepto;

$\text{Log}(Y_t)$, valores logaritmizados da variável dependente;

β_1 é o coeficiente de tendência linear;

x é o termo residual.

A seguir, com o valor do coeficiente β_1 e erro padrão (EP) da análise de regressão, foi calculada a variação percentual anual (VPA) e respectivo intervalo de confiança de 95,0% (IC 95%), conforme as fórmulas abaixo:

$$\text{VPA (\%)} = -1 + 10^\beta$$

$$\text{IC 95\%: } -1 + 10^{(\beta \pm t^* \text{SE})}, \text{ onde:}$$

β é o coeficiente de inclinação da reta formada na regressão.

t é o valor em que a distribuição t de *Student* apresenta 6 graus de liberdade (g.l.) a um IC 95,0% bicaudal;

EP é o erro-padrão da estimativa de β , fornecido pela análise de regressão.

Assim, as tendências foram classificadas em crescentes, estáveis ou decrescentes. Foram consideradas crescentes quando os coeficientes de regressão foram positivos, decrescentes quando negativos, e estáveis quando não foram significativamente diferentes de zero (p-valor > 0,05). Além disso, foi realizado o

cálculo da variação ($\Delta\%$) nos dois extremos da série (2011 e 2017) e a significância estatística foi obtida usando o teste de qui-quadrado de *Pearson* ou exato de *Fisher*. Em todas as análises, valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

4.6 Aspectos éticos

Este estudo é parte do resultado do projeto “Vigilância Epidemiológica de Infecção do Trato Urinário de Origem Comunitária: Etiologia, Padrões de Suscetibilidade dos principais uropatógenos e evolução da resistência”. Foram observados os critérios da Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466, de 12 de dezembro de 2012 e seus complementos (BRASIL, 2012), e a confidencialidade do paciente foi mantida. Foram observados todos os princípios éticos conforme legislação brasileira e o projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC/GO), Brasil, com o registro de número do CAAE 16242013200000037 e parecer 348.549 (Anexo A).

5 RESULTADOS

Os resultados deste estudo serão apresentados em forma de artigo que será encaminhado para o Journal of Global Antimicrobial Resistance.

Tendência da resistência de *Escherichia coli* isolada de infecção do trato urinário de origem comunitária.

André Luiz Fernandes da Silva¹, José Rodrigues do Carmo Filho^{1*}

¹ Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Brasil

*Autor correspondente: José Rodrigues do Carmo Filho

Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Mestrado em Atenção à Saúde, Área IV, Av. Universitária, 1.440, Setor Universitário. Goiânia-GO, CEP: 74605-010.

E-mail: biomedico53@gmail.com

RESUMO

Justificativa e objetivo: Infecção do Trato Urinário (ITU) é uma das infecções bacterianas mais prevalentes no adulto causando morbidade aguda e crônica. O objetivo do estudo foi analisar os laudos de Uroculturas de pacientes adultos de ambos sexos com diagnósticos de ITU de origem comunitária para avaliar os padrões de suscetibilidade e o crescimento da resistência de *Escherichia coli* resistente a Ciprofloxacino.

Método: Estudo transversal, realizado nos anos de 2011 a 2017, com a participação de quatro laboratórios clínicos. Todos os laudos das uroculturas positivas com o respectivo antibiograma foram considerados. Apenas o primeiro relatório de cada paciente foi incluído na análise e os casos de reinfecção ocorridos três meses ou mais após a primeira.

Resultados: Dos 20.272 antibiogramas avaliados, foi identificado cultura positiva para *E. coli* em 12.866 (65,9%) laudos. Desse total 3.363 (26,1%) eram resistentes a Ciprofloxacino. A maior proporção das ITU ocorreu no sexo feminino (90,1%), porém maiores taxas de resistência foram identificadas em isolados no sexo masculino (40,9%) ($p < 0,001$), assim como a maior chance de infecção foi no sexo masculino [2,132 (1,891-2,402)]. Maiores proporções de resistência com as respectivas médias de crescimento da resistência, sucessivamente, foram para Ácido Nalidíxico (81,7%) e + 5,9, Norfloxacin (59,5%) e - 72,8, Amoxicilina/Clavulanato (27,1%) e + 1,4,

Nitrofurantoína (26,5%) + 508,8; seguido por Tobramicina (22,3%) - 61,4, Ceftriaxona (13,5%) e + 250,0.

Conclusão: Houve aumento do crescimento médio da resistência aos principais antibióticos usados no tratamento de ITU de origem comunitária. A proporção da resistência foi elevada para Nitrofurantoína, Norfloxacin, Amoxicilina/Clavulanato, Ceftriaxona e Tobramicina. A tendência do crescimento da resistência foi estável para os antimicrobianos analisados, exceto para a gentamicina, que decresceu.

Palavras-chave: Infecção do Trato Urinário; Infecção de Origem Comunitária; Resistência a Antibióticos; *Escherichia coli*.

ABSTRACT

Justification and objective: Urinary Tract Infection (UTI) is one of the most common bacterial infections in adults and cause acute and chronic morbidity. The aim of the study was to analyze urine culture reports from adult male and female patients with community-based UTI diagnoses to assess susceptibility patterns and growth resistance of Ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli*.

Method: Cross-sectional study, performed from 2011 to 2017, with the participation of four clinical laboratories. All the positive urine cultures with the corresponding antibiogram were considered. Only the first report of each patient was included in the analysis, and the reinfection cases that occurred three or more months after the first one.

Results: from 20,272 antibiograms evaluated, positive culture for *E. coli* was identified in 12,866 (65,9%) reports. Of this total 3,363 (26,1%) were resistant to Ciprofloxacin. The highest proportion of UTI occurred in females (90,1%), but higher resistance rates were identified in isolates in males (40,9%) ($p < 0.001$), as well as the highest chance of infection was in males [2,132 (1,891-2,402)]. Higher resistance proportions with the respective resistance growth averages were, respectively, for Nalidix Acid (81,7%) and + 5,9, Norfloxacin (59,5%) and - 72,8, Amoxicillin/Clavulanate (27,1%) and + 1,4, Nitrofurantoin (26,5%) + 508,8; followed by Tobramycin (22,3%) - 61,4, Teftriaxone (13,5%) and + 250,0.

Conclusion: There was an increase in the average growth of resistance to the main antibiotics used in the treatment of community-based UTI. The proportion of resistance was high for Nitrofurantoin, Norfloxacin, Amoxicillin/Clavulanate, Ceftriaxone and Tobramycin. Resistance growth trend was stable for the analyzed antimicrobials, except for the decreasing gentamicin.

Keywords: Urinary Tract Infection; Community-Acquired Infection; Antibiotic Resistance; *Escherichia coli*.

Introdução

A infecção do trato urinário (ITU) é definida pela presença e multiplicação microbiana com invasão tecidual de qualquer estrutura do aparelho urinário, partindo da uretra até os rins.^{22,44}

A ITU é causada por bactérias gram-negativas, caracterizando como segunda infecção mais frequente na prática clínica, acometendo pessoas de ambos os sexos e de todas as idades, desde um neonato até a faixa etária geriátrica.^{42,50} Estima-se que a incidência de ITU seja de 150 milhões de pessoas acometidas por ano em todo o mundo, resultando em mais de 6 milhões de dólares em gastos diretos com a saúde em países em desenvolvimento.^{42,48} Dentre os micro-organismos causadores dessa infecção, a *E. coli* é o uropatógeno mais prevalente, seguido na prevalência por *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Pseudomonas* spp., *Enterococcus faecalis*, *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus epidermidis*, e *Providencia* spp.^{58,72} *E. coli* é responsável por 75-90% das ITU comunitária.³⁵

Nas últimas décadas, o mundo acompanhou a utilização generalizada de antimicrobianos, que resultou no aumento da incidência de resistência antibiótica aos uropatogenos, tornando-se uma preocupação mundial. As ITU se encarregaram de ser um dos principais contribuintes para o uso global de antibióticos.⁷⁴

A *E. coli* exprime diferentes mecanismos de resistência aos antimicrobianos utilizados para o tratamento de ITU. A resistência às fluoroquinolonas é estabelecida por mutação pontual na DNA girase e por transferência de genes de resistência mediados por plasmídeos.⁶³

A resistência microbiana a fluoroquinolonas aumentou desde sua introdução para o tratamento de ITU. Nas últimas décadas, a taxa de resistência da *E. coli* a Ciprofloxacino aumentou na Ásia, África, Oriente Médio, Europa e nas Américas.²³ Além disso, a associação da resistência à ciprofloxacina com resistência a múltiplas drogas em ITU causada por *E. coli* é uma preocupação com o setor de saúde.⁵³

O estudo teve por objetivo analisar a tendência de crescimento de *E. coli* resistente a Ciprofloxacino das infecções urinárias de origem comunitária.

Material e método

Trata-se de estudo de série temporal, realizado no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2017, na cidade de Goiânia, localizada no Centro-Oeste do Brasil, cuja população é de 1.302.000 habitantes.³⁷

A população do estudo foi composta por pessoas adultas, com idade maior ou igual a 18 anos, de ambos os sexos, que fizeram uroculturas nos quatro laboratórios clínicos participantes do estudo e tiveram resultado positivo para *E. coli* resistente a Ciprofloxacino. Neste estudo, foi considerado pacientes com idade ou maior que 18 anos.

Participaram do estudo quatro laboratórios clínicos que possuem postos de coletas de amostras clínicas em várias regiões (norte, sul, leste e oeste) da cidade de Goiânia. Dentre eles, um atende somente pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS), os outros são privados e atendem pacientes conveniados a planos privados de saúde e ao SUS.

Foram excluídos do estudo os resultados de exames que, independente do motivo, não foram concluídos no referido laboratório, isto é, houve pedido de nova coleta de amostra para confirmação dos resultados e o paciente não retornou para coletar nova amostra. Não foram considerados exames duplicados, ou seja, exames do mesmo paciente, com o mesmo agente etiológico e o mesmo perfil de sensibilidade dentro de um período inferior a três meses.

Foram analisados todos os laudos de uroculturas positivas de origem comunitária que resultaram no isolamento e identificação de *E. coli* resistente a Ciprofloxacino. Foi considerado somente o resultado do primeiro laudo de cada paciente para evitar a duplicidade de resultados, a menos que tenha ocorrido episódio de reinfecção três meses após o primeiro, e com perfil de suscetibilidade diferente da infecção anterior, também foi considerado.

As culturas, realizadas pelos laboratórios participantes do estudo, foram obtidas a partir do jato médio de urina, que foram processadas e incubadas em Agar CLED a uma temperatura de 35°C. Uma urocultura foi considerada positiva quando apresentou uma contagem bacteriana de mais de 100.000 unidades formadoras de colônias. A identificação isolada foi feita pelo sistema automatizado VITEK2 (BioMérieux). O teste de suscetibilidade antimicrobiana foi realizado utilizando o sistema automatizado VITEK2 (BioMérieux).

Foi considerada como ITU a presença de bactéria na urina, tendo como limite mínimo definido a existência de 100.000 unidades formadoras de colônias bacterianas por mililitro de urina (ufc/ml).⁶²

Neste estudo, foram considerados Ciprofloxacino, Nitrofurantoína, Norfloxacin, Ácido Nalidíxico, Ampicilina, Amoxicilina/Clavulanato, Cefoxitina,

Ceftriaxone, Ertapenem, Piperacilina/Tazobactam, Meropenem, Amicacina, Gentamicina e Tobramicina. As interpretações dos resultados foram feitas de acordo com as recomendações do *Clinical and Laboratory Standards Institute*, em sua respectiva versão até 30 de dezembro de 2017.¹⁶ Para fins deste estudo, a suscetibilidade foi classificada em sensível e resistente. Para efeito de análise, a suscetibilidade intermediária foi considerada como resistente.

Os dados demográficos e perfil de suscetibilidade foram coletados a partir dos relatórios microbiológicos e armazenados em banco de dados no programa Microsoft Excel e, a seguir, foram analisados nos programas SPSS, versão 20.0 e Stata, versão 15.0.

A análise descritiva dos dados demográficos e da resistência bacteriana aos antimicrobianos testados foi realizada utilizando frequência absoluta (n) e relativa (%). A regressão logística bivariada foi usada para avaliar o risco da resistência a Ciprofloxacino em relação ao sexo e idade.

Para verificar a tendência dos padrões de resistência foi utilizada a regressão linear generalizada de *Prais-Winsten*.³ A seguir, com o valor do coeficiente β_1 e erro padrão (EP) da análise de regressão, foi calculada a variação percentual anual (VPA) e respectivo intervalo de confiança de 95,0% (IC 95,0%).

Assim, as tendências foram classificadas em crescentes, estáveis ou decrescentes. Foram consideradas crescentes quando os coeficientes de regressão foram positivos, decrescentes quando negativos, e estáveis quando não foram significativamente diferentes de zero (p-valor > 0,05). Além disso, foi realizado o cálculo da variação ($\Delta\%$) nos dois extremos da série (2011 e 2017) e a significância estatística foi obtida usando o teste de qui-quadrado de *Pearson* ou exato de *Fisher*. Em todas as análises, valores de p < 0,05 foram considerados estatisticamente significantes.

O estudo foi realizado de acordo com os princípios expressos na Declaração de Helsinque e foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa Pontifícia Universidade Católica de Goiás com parecer nº 348.549.

Resultados

Um total de 20.272 laudos de uroculturas positivas de origem comunitária foram identificados, 3,7% (749/20.272) das infecções ocorreram em pacientes com idade < 18 anos, 32,9% (6.419/19.523) das uroculturas foram positivas para outras

Feminino	11595	90,1	2843	24,5	8752	75,5		1
							<0,001	2,132 (1,891 - 2,402)
Masculino	1271	9,9	520	40,9	751	60,1		
Total	12866	100	3363	26,1	9503	73,9		
Faixa etária (anos)								
18 - 29	1815	14,1	1496	82,42	319	17,57		1
30 - 39	2378	18,4	1878	78,97	500	21,02	0,005	1,249 (1,068-1,459)
40 - 49	2330	18,1	1807	77,55	523	22,44	<0,001	1,357 (1,162-1,585)
50 - 59	2092	16,25	1507	72,03	585	27,96	<0,001	1,820 (1,561-2,124)
≥60	4251	33,04	2815	66,21	1436	33,78	<0,001	2,392 (2,087-2,742)
Total	12866	100						

* Teste para regressão logística univariada

A análise mostrou um aumento crescente na proporção de *E. coli* resistente a Ciprofloxacino entre os anos de 2011 e 2017, com VPA de 5,2% (IC 95,0%: 2,6; 7,8; p-valor = 0,001). Verificou-se que a resistência aumentou significativamente de 19,2% para 27,9% entre 2011 e 2017 ($\Delta\%$: + 45,3%; p < 0,001), com pico em 2016 (30,1%) (Fig. 2).

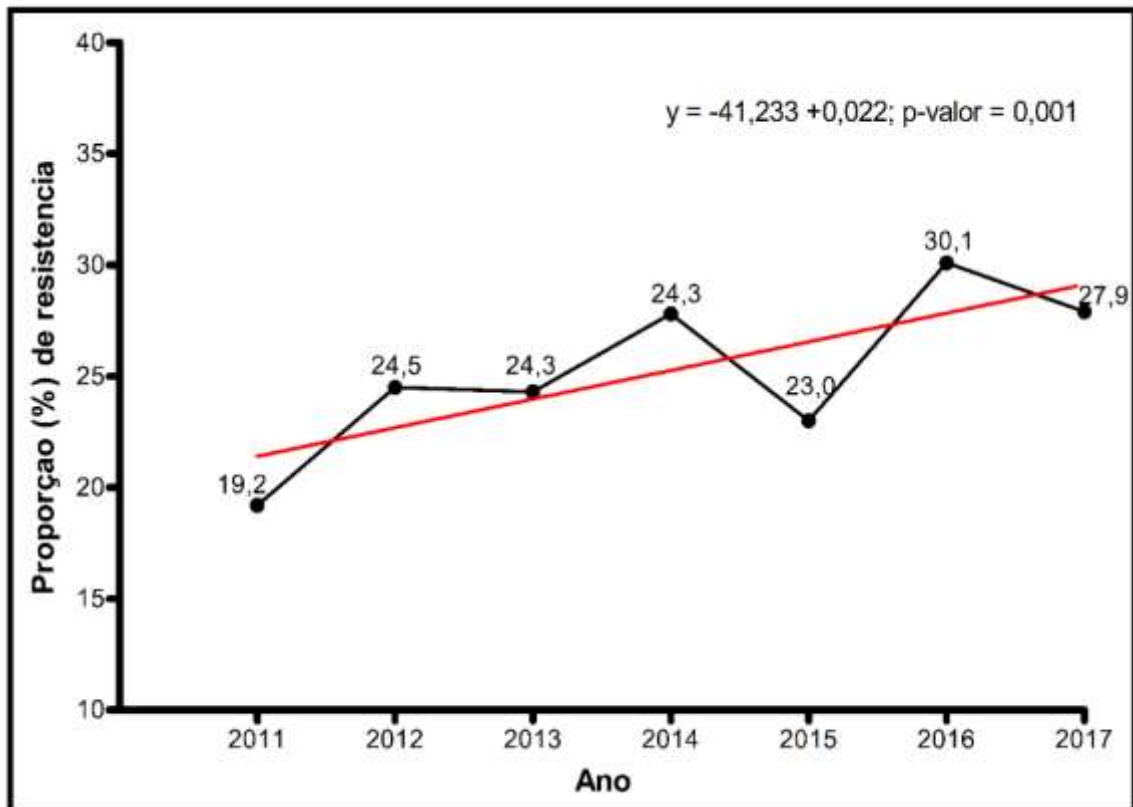


Fig. 2 - Variação do aumento da resistência de *E. coli* resistente a Ciprofloxacino no município de Goiânia-GO, Brasil, no período de 2011 a 2017

Dentre os antimicrobianos selecionados as maiores proporções de resistência identificadas neste estudo foram para Nitrofurantoína (26,5%), Norfloxacin (59,5%), Ácido Nalidíxico (81,7%), Amoxicilina/Clavulanato (27,1%), Ceftriaxona (13,5%) e Tobramicina (22,3%). Para os demais antimicrobianos as taxas de resistência foram menores ou iguais a 8,8%. Dentre esses, os antimicrobianos mais ativos foram carbapenems com a proporção de 0,3% de resistência (Tabela 2).

Como mostrado na Tabela 2, houve aumento do crescimento médio significativo da *E. coli* resistente a Ciprofloxacino para a Nitrofurantoína 508,8% ($p < 0,001$) e Ceftriaxona 250,0% ($p < 0,001$), entre os anos de 2011 a 2017. Os demais antibióticos analisados apresentaram redução ou não apresentaram diferença estatística significativa para o crescimento da resistência.

Tabela 2 - Variação do padrão de resistência de *E. coli* resistente a Ciprofloxacino no período de 2011 a 2017, Goiânia-GO, Brasil

Antibiótico	2011		2012		2013		2014		2015		2016		2017		Total		Δ%	p-valor
	n=211		n=249		n=235		n=479		n=541		n=773		n=875		n=3363		(2011-2017)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	%	
Nitrofurantoína	22	10,4	14	5,6	14	6,0	84	17,5	33	6,1	104	13,5	620	70,8	891	26,5	+508,8	< 0,001*
Norfloxacina	141	66,8	37	17,9	196	83,4	461	96,2	315	58,2	694	89,8	159	18,2	2003	59,5	-72,8	< 0,001*
Ácido Nalidixico	176	83,4	199	79,9	182	77,4	392	81,8	323	59,7	703	90,9	773	88,3	2748	81,7	+5,9	0,067*
Ampicilina	167	79,1	201	80,7	178	75,7	371	77,5	434	80,2	625	80,9	675	77,1	2651	0,8	-2,5	0,255*
Amoxicilina/Clavulonato	62	29,4	38	1,5	54	23,0	121	25,3	92	17,0	285	36,9	261	29,8	913	27,1	+1,4	0,966*
Cefoxitina	27	17,8	20	8,0	5	2,1	2	0,4	40	7,4	11	1,4	19	2,2	124	3,7	-87,6	< 0,001*
Ceftriaxona	11	5,2	1	0,4	41	17,4	84	17,5	88	16,3	69	8,9	159	18,2	453	13,5	+250,0	< 0,001*
Ertapenem	1	0,5	1	0,4	0	0	2	0,4	2	0,4	4	0,5	0	0	10	0,3	-100,0	0,389**
Piperacilina/Tazobactam	4	1,9	15	6,0	4	1,7	7	1,5	22	4,1	218	28,2	12	1,4	282	8,4	-26,3	0,744**
Meropenem	3	1,4	0	0	0	0	0	0	2	0,4	4	0,5	1	1,1	10	0,3	-21,4	0,050**
Amicacina	9	4,3	0	0	0	0	3	0,6	2	0,4	35	4,5	9	1,0	58	1,7	-76,7	0,006**
Gentamicina	47	22,3	39	15,7	32	13,6	70	14,6	39	7,2	48	6,2	22	2,5	297	8,8	-88,8	< 0,001*
Tobramicina	53	25,1	55	22,1	61	26,0	112	23,4	113	20,9	270	34,5	85	9,7	749	22,3	-61,4	< 0,001*

*Teste de qui-quadrado de Pearson; **Teste exato de Fisher

Na análise de tendência da proporção do crescimento no padrão de resistência dos isolados de *E. coli* resistente a Ciprofloxacino entre os anos de 2011 a 2017, apenas a gentamicina apresentou tendência decrescente, os demais antibióticos apresentaram tendência estacionária (Tabela 3).

Tabela 3 - Análise de tendência do crescimento no padrão de resistência de *E. coli* resistente a Ciprofloxacino no período de 2011 a 2017 Goiânia, GO, Brasil.

ATB	Equação	p-valor	VPA (IC 95%)	Tendência
Nitrofurantoína	$y = -246,895 + 0,123x$	0,209	32,8 (-14,7; 106,7)	-
Norfloxacina	$y = 48,870 - 0,023x$	0,762	-5,3 (-35,2; 38,5)	-
Ácido Nalidixico	$y = -3,225 + 0,002x$	0,781	0,6 (-3,8; 5,2)	-
Ampicilina	$y = 2,685 - 0,000x$	0,853	-0,9 (-1,9; 0,1)	-
Amoxicilina/Clavulonato	$y = -236,068 + 0,118x$	0,176	31,2 (-10,9; 93,1)	-
Cefoxitina	$y = 4985,724 - 2,471x$	0,111	-99,7 (-100,0; 153,9)	-
Ceftriaxona	$y = -327,240 + 0,163x$	0,133	45,5 (-9,1; 132,9)	-
Ertapenem	$y = -2,514 + 0,001x$	0,979	0,3 (-17,1; 21,3)	-
Piperacilina/Tazobactam	$y = -103,386 + 0,051x$	0,609	12,6 (-31,0; 83,8)	-
Meropenem	$y = 1748,455 - 0,869x$	0,136	-86,5 (-98,8; 51,6)	-
Amicacina	$y = 294,243 - 0,145x$	0,803	-28,4 (-95,9; 1143,0)	-
Gentamicina	$y = 300,398 - 0,149x$	0,007	-29,0 (-40,3; -15,6)	↓
Tobramicina	$y = 67,934 - 0,033x$	0,434	-7,3 (-24,2; 13,2)	-

VPA: Variação percentual anual; IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%; -Estabilidade;

Discussão

Infecção do trato urinário é uma das doenças mais comumente encontradas e causada, principalmente, por enteropatógenos que acomete indivíduos de todas as faixas etárias, em ambos os sexos.¹⁸ Porém, é importante considerar a relevância do sexo na determinação da suscetibilidade à infecção. A prevalência de bacteriúria é maior entre as mulheres do que entre os homens, como constatado neste estudo (90,12%) e em outros realizados em Paris (81,4%) e Madri (85,0%).^{13,33} Esses resultados demonstram que as mulheres são mais propensas a ITU, e estima-se que a probabilidade de adquirirem ITU é de 60,0%.²⁶ A estimativa elevada pode ser atribuída ao aumento de colonização do trato urinário, que é maior em mulheres do que em homens, assim como a formação de biofilme por microrganismos colonizantes da região peri-uretral, escapando da resposta imune e da ação dos antimicrobianos.²⁵

Aspectos anatômicos também contribuem para a ocorrência de ITU em mulheres, pela proximidade da cavidade vaginal a região retal, facilitando ascensão

das bactérias à uretra.²⁸ Em mulheres idosas, as mudanças na microbiota vaginal e a redução de estrogênios favorecem o crescimento de bactérias gram-negativas que são frequentemente associadas com a cistite.^{60,68} Corroborando com esta afirmação, um estudo experimental demonstrou que após a ovariectomia em coelha ocorre o aumento da carga bacteriana após a Infecção por *E. coli* quando comparado com ratas não submetidas a esse procedimento. Hormônios como o 17- β -estradiol, desenvolve importante função protetora contra ITU, promovendo o crescimento de lactobacilos no epitélio vaginal, criando um ambiente mais ácido, que impede o crescimento bacteriano.² Esse hormônio também induz a produção de peptídeos antimicrobianos, tais como as defensinas (HBD-1 and HBD-2), os quais possuem atividade citotóxica, antifúngica e antibacteriana², assim como a manutenção da homeostase da microbiota vaginal normal.⁵⁵ O resultado desses estudos sugere que o hormônio estrogênio possui um efeito protetor contra a ITU.

Ainda que a maior prevalência de ITU ocorra no sexo feminino, neste estudo ficou demonstrado que o efeito da exposição foi 2,132 maior para os homens contraírem ITU por *E. coli* resistente a Ciprofloxacino [$p=0,000$ (2,132 (1,891 - 2,402) do que as mulheres. Em geral, os homens são mais suscetíveis a doenças infecciosas do que as mulheres.⁶¹ Essa variação está relacionada a diferenças genéticas, biológicas e comportamentais, que incluem vários fatores, como a exposição a certos patógenos, hormônios esteroides sexuais e o desenvolvimento de diferentes respostas imunes.^{32,31,7}

O aumento da incidência de ITU em homens idosos pode estar relacionado com a hiperplasia benigna da próstata e às condições neurogênicas da bexiga, que são mais comuns nesta idade.^{20,45} Outra particularidade a ser considerada é o comportamento do homem em relação à sua saúde, como a automedicação e maior probabilidade de não adesão correta ao tratamento, contribuindo para o aumento das taxas de resistência bacteriana.^{18,56}

A proporção de ITU aumenta de acordo com a idade. Em mulheres com mais de 65 anos a prevalência é de 20,0%, quando comparado com a população geral, e em homens com mais de 80 anos, a prevalência das ITU se aproximam às das mulheres com a mesma idade.^{11,17,1,14} Nessa população específica, há inúmeros fatores de risco associados a ITU, como: *diabetes mellitus*, incontinência ou retenção urinária, que aumenta a exposição a procedimento invasivo, como o cateterismo

vesical, e também a existência de doenças pré-existentes, que resultam no uso reiterado de antimicrobianos.⁶⁸

Os antimicrobianos estão entre os medicamentos mais frequentemente prescritos, porém até 50,0% de todos os antimicrobianos usados são considerados desnecessários.²⁶ Portanto, o uso inadequado ou o uso excessivo de medicamentos antimicrobianos são considerados um dos principais determinantes para a crescente resistência antimicrobiana.^{47,70} Vários estudos indicaram que o uso de fluoroquinolona, provavelmente está intimamente associado ao aumento da resistência à fluoroquinolona em *E. coli*^{30,40,43}, o que pode justificar a elevada taxa de *E. coli* resistente a Ciprofloxacino identificada neste estudo para todas as faixas etárias, o que sugere ao aumento do uso desse antimicrobiano no tratamento de ITU não complicada de origem comunitária.^{65,34}

Resultados de uma metanálise demonstraram que há evidências substanciais de que a resistência a Ciprofloxacino na ITU por *E. coli*, adquirida na comunidade, vem aumentando nos últimos anos, e que essa resistência é significativamente maior nos países em desenvolvimento.²³ De acordo com tendências globais, os resultados deste estudo revelaram que existe uma tendência crescente da proporção de *E. coli* resistente a Ciprofloxacino, proporção que cresceu 5,2% ao ano, em média, e que o crescimento da resistência foi de 45,0% ($p < 0,001$). A resistência de *E. coli* a Ciprofloxacino vem aumentando ao longo dos anos, assim como descrito na Índia (86,4%), Estado Unidos (71,0%) e Brasil, (36,0%).^{12,23,29,8} O crescimento da resistência é significativamente maior nos países em desenvolvimento, principalmente pela falta de leis que normatizam a dispensação de antimicrobianos.⁵

O aumento da resistência aos antimicrobianos é um problema crescente, não somente no ambiente hospitalar, mas também para pacientes não hospitalizados com ITU.⁷⁰ Medidas como o uso racional de antimicrobianos e a limitação do acesso livre aos antimicrobianos precisam ser efetivadas de modo a minimizar o crescimento da resistência bacteriana.

A Nitrofurantoína é considerada um agente eficaz para o tratamento de ITU, atinge altas concentrações terapêuticas na urina, e é recomendada como a droga de primeira linha para o tratamento empírico de ITU e propensão mínima para efeitos colaterais.^{51,34}

Poucos estudos descrevem elevadas prevalências de resistência para a Nitrofurantoína. Nesse estudo, foi demonstrado aumento significativo na variação média do crescimento da resistência a esse antimicrobiano (+508,8 p < 0,001), assim como a elevada prevalência da resistência (26,5%), semelhante ao resultado de estudo conduzido na Polônia, cuja prevalência da resistência a essa droga foi > 30,0%.⁶⁶ Diferente dos resultados dessa pesquisa, estudos realizados na Espanha, Índia, Portugal, Emirados Árabes Unidos e Austrália, identificaram baixa resistência à Nitrofurantoína, os quais recomendam o uso desse antimicrobiano como primeira escolha ao tratamento empírico, assim como as diretrizes internacionais.^{33,20,21,17,15,51}

O uso frequente da Nitrofurantoína, como droga de escolha para o tratamento empírico de ITU, pode ser um dos fatores responsáveis pelo aumento da resistência demonstrada. Portanto, enfatizamos a necessidade de novos estudos que demonstrem os determinantes do aumento da resistência *E. coli* à Nitrofurantoína, associados com a ITU de origem comunitária.

Nos locais onde a prevalência de resistência para a Nitrofurantoína for elevada, recomenda-se o uso criterioso desse antimicrobiano para tratamento de ITU de origem comunitária e o seu uso deverá ocorrer somente após o conhecimento de sua suscetibilidade, ou o seu uso como terapia empírica deve ser revisado com base em antibiogramas locais.

As Fluoroquinolonas possuem boa atividade *in vitro* contra uropatógenos, e podem ser administradas em um regime de tratamento curto, porém, atualmente esses patógenos apresentam elevadas taxas de resistência a essa classe de antibióticos, portanto, seu uso deve ser mitigado.^{34,7} A diminuição do crescimento da resistência à Norfloxacin identificada neste estudo foi significativa, contudo, a prevalência da resistência foi elevada (59,5%). Altas prevalências de resistência a esse antimicrobiano limita seu uso empírico no tratamento das ITU de origem comunitária, e deve ser usado somente nos casos em que os antimicrobianos recomendados não possam ser usados, ou nos casos de uretrite complicada³⁴, medida que contribui na prevenção da indução da resistência bacteriana.³⁵ Em locais com alta prevalência da resistência às fluoroquinolonas, sugere-se que sejam estabelecidos critérios locais para o seu uso empírico no tratamento da ITU de origem comunitária.

A resistência ao Ácido Nalidíxico sugere que as cepas de *E. coli* adquiriram genes de resistência para as quinolonas e resistência reduzida para as fluoroquinolonas.^{49,73,38} Este antimicrobiano possui alta sensibilidade e especificidade como preditor de suscetibilidade de fluoroquinolonas (Valor P = <0,000001).³⁸ O uso do Ácido Nalidíxico no teste de suscetibilidade é útil como um marcador preditivo de resistência para as fluoroquinolonas.

Amoxicilina/Clavulanato é recomendado para o tratamento da pielonefrite, mas a elevada prevalência da resistência observada neste estudo (27,1%), como em outro (20%), sugere que este antimicrobiano não deve ser recomendado como uma opção de tratamento empírico.^{69,41,52} Quanto à Ampicilina, a baixa prevalência da resistência (0,8%), não deve ser usada em monoterapia, porque são menos eficazes que outros agentes disponíveis.^{69,41}

Esse estudo identificou um crescimento significativo da resistência à Ceftriaxona (+250,0 p < 0,001), assim como a prevalência da resistência (13,5%), como já descrita em outro estudo.⁴⁶ O aumento da resistência de *E. coli* à Ceftriaxona, pode estar associado a vários mecanismos de resistência, dentre eles a produção de β -lactamase de espectro ampliado (ESBL).¹⁵ Os genes que codificam essas enzimas são transferidos horizontalmente entre bactérias, facilitando a disseminação da resistência, principalmente às cefalosporinas de terceira geração.^{39,8,59} Bactérias que abrigam plasmídeos que mediam resistência para quinolonas, frequentemente co-abrigam genes que codificam para a produção de ESBL⁵⁶, que resulta em maiores desafios para o uso desses antibióticos e cria grandes problemas de gerenciamento da saúde pública.

Na Austrália, 89,0% de *E. coli* resistente à Ceftriaxona, nos Estados Unidos, 61,4% das *E. coli* resistente a Ciprofloxacino e, na Índia, 50,0% das *E. coli* resistente à fluorquinolona, estavam associadas à produção de ESBL^{15,29,8}, que pode limitar seu uso terapêutico.

A taxa de resistência à Piperacilina/Tazobactam é relativamente baixa, entretanto, foi relatado o crescimento de resistência intermediária e total a esse antimicrobiano.⁶ Estudo realizado no departamento de emergência de um hospital na Alemanha identificou que a Piperacilina/Tazobactam é uma escolha igual, ou melhor, em comparação às fluoroquinolonas, cefalosporinas ou gentamicina para o tratamento de ITU.⁹

O número de isolados que foram testados para os carbenens foi muito baixo, o que impossibilita avaliar o padrão de resistência dos isolados que fizeram parte deste estudo. No entanto, as indicações para seu uso devem ser claramente definidas, porque o uso indiscriminado de carbapenems leva ao surgimento de cepas resistentes.⁷¹

Ainda que o estudo tenha demonstrado o crescimento significativo na variação das proporções do crescimento para Nitrofurantoína (+508,8 p < 0,001) e Ceftriaxona (+250,0 p < 0,001), o estudo também demonstrou que a tendência das proporções do crescimento de resistência de *E. coli* resistente a Ciprofloxacino foi estacionária para os antimicrobianos considerados neste estudo e decrescente para a gentamicina. Este resultado, possivelmente, pode ser consequente à medida adotada pelo governo que, à partir do mês de outubro de 2010, por meio da Resolução da Diretoria Colegiada, o Ministério da Saúde estabeleceu que a dispensação de medicamentos à base de antimicrobianos somente poderá ser efetuada mediante prescrição médica.⁴ Estudo demonstrou que, no Brasil, a tendência de aumento do uso de antibióticos foi atenuada após as restrições da dispensação de antibióticos sem receita médica.⁶⁴ Neste contexto, a restrição na venda de antimicrobianos pode ter contribuído para a estabilidade da tendência do crescimento da resistência bacteriana e até mesmo à diminuição da tendência de crescimento da resistência para outros antimicrobianos, mas estudos precisam ser desenvolvidos para demonstrar o impacto dessa restrição no crescimento da resistência bacteriana aos antimicrobianos usados no tratamento das infecções de origem comunitárias.

As limitações deste estudo relacionam-se com a falta de dados nos registros analisados, ausência de informações clínicas sobre a severidade da infecção e/ou presença das complicações, falta de informações sobre o uso prévio de antimicrobianos nos últimos 30 dias, hospitalização ou residência em casas de saúde e o uso de cateter urinário permanente. 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.

Conclusão

O manejo eficaz para o tratamento de infecções causadas por uropatógenos é comumente baseado na identificação dos tipos de organismos que causam a

doença e na seleção de um antibiótico apropriado para seu tratamento, entretanto, nas infecções de origem comunitária é muito frequente estabelecer a terapia empírica antes que seja isolado o agente etiológico e se conheça o seu perfil de resistência.

Os resultados enfatizaram a relevância em considerar o sexo como um fator diferenciador na escolha do tratamento empírico da ITU, principalmente devido às diferenças na resistência aos antimicrobianos.

O crescimento de *E. coli* resistente a Ciprofloxacino é elevado e o uso das fluoroquinolonas no tratamento de ITU pode ser feito, desde que observada a indicação precisa.

A elevada prevalência de resistência de *E. coli* à Nitrofurantoína, Norfloxacin, Ácido Nalidíxico, Amoxicilina/Clavulanato e a Tobramicina mostra que seu uso deve ser desaconselhado para o tratamento empírico de ITU de origem comunitária. O seu uso poderá ser indicado após a confirmação da sensibilidade, assim como a tendência do padrão de resistência deverá ser analisada, periodicamente, para selecionar o regime apropriado para o tratamento de ITU. O uso da Ceftriaxona não é recomendado para o tratamento empírico de ITU, devendo ser reservada para infecções mais graves ou em situações que impossibilitem o uso de outras drogas para evitar a indução de resistência bacteriana associada à produção de ESBL.

O conhecimento dos dados clínicos, microbiológicos e demográficos regionais, bem como o monitoramento das taxas locais de resistência é muito útil para a escolha do antimicrobiano adequado para uso empírico em ITU de origem comunitária.

Referências

1. AHMED, H.; FAREWELL, D.; JONES, H.M.; FRANCIS, N.A.; PARANJOTHY, S.; BUTLER, C.C. Incidence and antibiotic prescribing for clinically diagnosed urinary tract infection in older adults in UK primary care, 2004-2014. PLOS ONE, 2018; 13 (1): e0190521. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190521>.
2. AIKAWA, K.; SUGINO, T.; MATSUMOTO, S.; CHICESTER, P.; WHITBECK, C.; LEVIN, R.M. The effect of ovariectomy and estradiol on rabbit bladder smooth muscle contraction and morphology. The J of Uro, v. 170, no. 2, pp. 634-637, 2003.

3. ANTUNES, J.L.F.; CARDOSO, M.R.A. Uso da análise de séries temporais em estudos epidemiológicos. *Epidemiol e Serv Saúde*. 2015; 24(3):564-76.
4. ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 44, de 26 de Outubro de 2010. Available at:
http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0044_26_10_2010.html.
5. AYUKEKBONG, J.A.; NTEMGWA, M.; ATABE, A.N. The threat of antimicrobial resistance in developing countries: causes and control strategies. *Antimicrob Res and Infect Control*, 2017, 6:47. DOI: 10.1186/s13756-017-0208-x
6. BALASUBRAMANIAN, S.; KUPPUSWAMY, D.; PADMANABHAN, S.; CHANDRAMOHAN, V.; AMPERAYANI, S. Extended-spectrum beta-lactamase-producing community-acquired urinary tract infections in children: Chart review of risk factors. *J. Global Infect. Dis.*, 2018; 10:222-5.
7. BARTOLONI, A.; PALLECCHI, L.; RICCOBONO, E.; MANTELLA, A.; MAGNELLI, D.; MAGGIO, T.D. *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. *Clin Microbiol Infect.*, 2013.
8. BASU, S.; MUKHERJEE, M. Incidence and risk of co-transmission of plasmid mediated quinolone resistance and extended spectrum-lactamase genes in fluoroquinolone resistant uropathogenic *E. coli*: a first study from Kolkata, India. *J. of Global Antimicrob Res*, 2018.
9. BISCHOFF, S.; WALTER, T.; GERIGK, M.; EBERT, M.; VOGELMANN, R. Empiric antibiotic therapy in urinary tract infection in patients with risk factors for antibiotic resistance in a German emergency department. *BMC Infect. Dis.* (2018) 18:56
10. BRASIL. Ministério da Saúde. Lei nº 8.069, de 13 de Julho de 1990. Available at:
http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8069.htm.

11. CALJOUW, M.A.A.; ELZEN, W.P.J.D; COOLS, H.J.M.; GUSSEKLOO, J.
Predictive factors of urinary tract infections among the oldest old in the general population. a population-based prospective follow-up study. BMC Med, 2011; 9:57.
DOI: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-57>.
12. CASTILLO, F.Y.R.; FLORES, A.C.M.; GONZALEZ, F. J. A.; DIAZ, F.M.; HAREL, J.; BARRERA, A.L.G. An evaluation of multidrug-resistant *Escherichia coli* isolates in urinary tract infections from Aguascalientes, Mexico: cross-sectional study. Ann Clin Microbiol Antimicrob (2018). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12941-018-0286-5>.
13. CHERVET, D.; LORTHOLARY, O.; ZAHAR, J.R.; DUFOUGERAY, A.; PILMIS B. PARTOUCHE, H. Antimicrobial resistance in community-acquired urinary tract infections in Paris in 2015. Médecine et Maladies Infectieuses, 2017; 48(3):188-192. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2017.09.013>.
14. CHU, C.; LOWDER, J.L.; Diagnosis and treatment of urinary tract infections across age groups. Am J of Obst & Gynecology JULY 2018.
15. CHUA, K.Y.L.; STEWARDSON, A.J, Individual and community predictors of urinary ceftriaxone-resistant *Escherichia coli* isolates, Victoria, Australia, Antimicrob Res and Infec Control, 2019; 8:36.
16. CLSI - CLINICAL LABORATORY AND STANDARDS INSTITUTE. Perf Standards for Antimicrob. 2015: 2:0-240. Available at:
<http://www.facm.ucl.ac.be/intranet/CLSI/CLSI-2015-M100-S25-original.pdf>
17. COSTA, T.; LINHARES, I.; FERREIRA, R.; NEVES, J.; ALMEIDA, A. Frequency and Antibiotic Resistance of Bacteria Implicated in Community Urinary Tract Infections in North Aveiro Between 2011 and 2014. Microb Drug Res, 2017; 24(4):493-504. DOI: <https://doi.org/10.1089/mdr.2016.0318>.

18. COURTENAY, W.H. Constructions of masculinity and their influence on men's well-being: a theory of gender and health. *Soc Sci Med.* 2000;50:1385-401.
19. CUNHA, M.A.; ASSUNÇÃO, G.L.M.; FREITAS, M.R. Antibiotic Resistance Patterns of Urinary Tract Infections in a Northeastern. *Rev Inst Med Trop* 2016; 58: 2-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1678-9946201658002>.
20. DASH, N.R.; ALBATAINEH, M.T.; ALHOURANI, N. *et al.* Community-acquired urinary tract infections due to extended-spectrum β -lactamase-producing organisms in United Arab Emirates. *Travel Med. and Infec. Dis.* 2018. 22:46-50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2018.01.007>.
21. DASH, M.; PADHI, S.; MOHANTY, I.; PANDA, P.; PARIDA, B. Antimicrobial resistance in pathogens causing urinary tract infections in a rural community of Odisha, India. *J Fam Commun Med.* 2019; 20:20-26. DOI: 10.4103/2230-8229.108180
22. DUNCAN, B.B.; SCHMIDT, M.I.; GIUGLIANE, E.R.J.; DUNCAN, M.S.; GIUGLIANE, C. *Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências.* 4. ed. Porto Alegre: Artmed; 2013. 1976 p.
23. FASUGBA, O.; GARDNER, A.; MITCHELL, B.G.; MNATZAGANIAN, G. Ciprofloxacin resistance in community- and hospital-acquired *Escherichia coli* urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Infect Dis.* 2015; 15:1.
24. FASUGBA, O.; DAS, A.; MNATZAGANIAND, G.; MITCHELLE, B.G.; COLLIGNON, P.; GARDNER, A. Incidence of single-drug resistant, multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Escherichia coli* urinary tract infections: An Australian laboratory-based retrospective study. *J of Global Antimicrob Res.* 2019; 254-259.

25. FORSBERG, K.J.; PATEL, S.; GIBSON, M.K.; LAUBER, C.L.; KNIGHT, R.; FIERER, N.; DANTAS, G. Bacterial phylogeny structures soil resistomes across habitats. *Nature* 2014; 509: 612-16.
26. FINER, G.; LANDAU, D. Pathogenesis of urinary tract infections with normal female anatomy. *Lancet Infect Dis* 2004; 4 (10): 631-5. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(04\)01147-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(04)01147-8).
27. FOXMAN, B.; BARLOW, R.; ARCY, H.; GILLESPIE, B.; SOBEL, J. *Urinary Tract Infection: Self-Reported Incidence and Associated Costs*. Elsevier Scienc, 2000.
28. FOXMAN, B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect dis clin of North America*, v. 28, n. 1, p. 1-13, 2014.
29. FRAZEE, B.W.; TRIVEDI, T.; MONTGOMERY, M.; PETROVIC, D.F.; YAMAJI, R.; RILEY, L. Emergency Department Urinary Tract Infections Caused by Extended-Spectrum b-Lactamase–Producing Enterobacteriaceae: Many Patients Have No Identifiable Risk Factor and Discordant Empiric Therapy Is Common. *Infect Dis/Brief Rerearch Report*, 2018.
30. GALLINI, A.; DEGRIS, E.; DESPLAS, M.; BOURREL, R.; ARCHAMBAUD, M.; MONTASTRUC, J.L. *et al.* Influence of fluoroquinolone consumption in inpatients and outpatients on ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* in a university hospital. *J Antimicrob Chem.* 2010; 65:2650-7.
31. GARCIA-GOMEZ, E.; GONZALEZ-PEDRAJO, B.; CAMACHO-ARROYO, I. Role of sex steroid hormones in bacterial-host interactions. *Biomed Res Int.* 2013; 2013:928290.

32. GHAZEERI, G.; ABDULLAH, L.; ABBAS, O. Immunological differences in women compared with men: overview and contributing factors. *Am J Reprod Immun.* 2011; 66:163-9.
33. GRADOS, M. C.; THUISSARD, I.J.; ALÓS, J.I. Stratification by demographic and clinical data of the antibiotic susceptibility of *Escherichia coli* from urinary tract infections of the community. *Atención Primaria – Elsevier*, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2018.06.004>
34. GUPTA, K.; HOOTON, T.M.; NABER, K.G.; WULLT, B.; COLGAN, R.; MILLER, L.G. *et al.* International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis.* 2011. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciq257>
35. HEILBERG, I.P.; SCHOR, N. Abordagem diagnóstica e terapêutica na infecção do trato urinário – ITU. *Rev Assoc Med Bras* 2003; 49(1): 109-16. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-42302003000100043&script=sci_abstract&tIng=pt.
36. HOBAN, D.J.; NICOLLE, L.E.; HAWSER, S.; BOUCHILLON, S.; BADAL, R. Antimicrobial susceptibility of global inpatient urinary tract isolates of *Escherichia coli*: results from the study for monitoring antimicrobial resistance trends (SMART) program: 2009–2010. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2011; 70:507-11.
37. IBGE. Censo Demográfico 2010. Dados população de Goiânia. Available at: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/go/goiania/panorama>.

38. IKRAM, S.; HUSSAIN, S.; IMTIAZ, A.; KHAN, M.D. Nalidixic acid as a Predictor of Ciprofloxacin Susceptibility in Typhoid fever. *J of Islamabad Med & Dental College (JIMDC)*. 2015; 4(3):118-121
39. IREDELL, J.; BROWN, J.; TAGG, K. Antibiotic resistance in Enterobacteriaceae: mechanisms and clinical implications. *BMJ*. 2016; 352: h6420. Available at: Doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.h6420>.
40. JENSEN, U.S.; MULLER, A.; BRANDT, C.T.; FRIMODT-MØLLER, N.; HAMMERUM, A.M.; MONNET, D.L. Effect of generics on price and consumption of ciprofloxacin in primary healthcare: the relationship to increasing resistance. *J Antimicrob Chem*. 2010; 65:1286-91.
41. KAHLMETER, G.; POULSEN, H.O. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO-SENS study revisited. *Int J of Antimicrob Agents*. 2012; 39: 45-51.
42. KHOSHNOOD, S.; HEIDARY, M.; MIRNEJAD, R. *et al*. Drug-resistant gram-negative uropathogens: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017. 94:982-994. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2017.08.006>.
43. KIFFER, C.R.; CAMARGO, E.C.; SHIMAKURA, S.E.; RIBEIRO, P.J.Jr.; BAILEY, T.C.; PIGNATARI, A.C. *et al*. A spatial approach for the epidemiology of antibiotic use and resistance in community-based studies: the emergence of urban clusters of *Escherichia coli* quinolone resistance in Sao Paulo, Brasil. *Int J Health Geogr*. 2011; 28:10-7.
44. KLINE, K.A.; BOWDISH, D.M.E. Infection in an aging population. *Curr Opin in Microb*, 2016, 29:63-67

45. KOEIJERS, J.J.; VERBON, A.; KESSELS, A.G.H.; BARTELD, A.; DONKERS, G.; NYS, S. *et al.* 2010. Urinary tract infection in male general practice patients: uropathogens and antibiotic susceptibility. *Urology*. 76:336-340.
46. LAGUNAS-RANGEL, F.A. Antimicrobial susceptibility profiles of bacteria causing urinary tract infections in Mexico: Single-centre experience with 10 years of results. *J of Global Antimicrob Res*. 2018. 14:90-94. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.03.004>.
47. LAXMINARAYAN, R.; DUSE, A.; WATTAL, C.; ZAIDI, A.K.; WERTHEIM, H.F.; SUMPRADIT, N. *et al.* Antibiotic resistance-the need for global solutions. *Lancet Infect Dis*, 2013; 13:1057-98.
48. MANIKANDAN, S.; GANESAPANDIAN, S.; SINGH, M.; KUMARAGURU, A.K. Antimicrobial susceptibility pattern of urinary tract infection causing human pathogenic bacteria, *Asian J Med Sci*. 3 (2011) 56-60.
49. NABER, K.G.; SCHITO, G.; BOTTO, H.; PALOU, J.; MAZZEI, T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol* 2008; 54:1164-75.
50. NY, S.; EDQUIST, P.; DUMPIS, U.; GRÖNDAHL-YLI-HANNUKSELA, K.; HERMES, J.; KLING, A.M. *et al.* Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* isolates from outpatient urinary tract infections in women in six European countries including Russia. *J of Global Antimicrob Res* 17 (2019) 25–34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.11.004>
51. O'GRADY, M.C.; BARRY, L.; CORCORAN, G.D.; HOOTON, C.; SLEATOR, R.D.; LUCEY, B. *J of Antimicrob Chem*, v. 74, Issue 1, January 2019, p. 214-217.

52. OLSON, R.P.; HAITH, K. Antibiotic resistance in urinary tract infections in college students. *J Am Coll Health*. 2012;60:471-4.
53. OMS. Organização Mundial da Saúde. A resistência antimicrobiana. Available at: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>.
54. PATEL, M.V.; FAHEY, J.V.; ROSSOLL, R.M.; WIRA, C.R. Innate immunity in the vagina (part I): estradiol inhibits HBD2 and elafin secretion by human vaginal epithelial cells. *Am J of Reprod Immun*, v. 69, no. 5, pp. 463-474, 2013.
55. PINHEIRO, R.S.; VIACAVA, F.; TRAVASSOS, C.; BRITO, A.S. Gênero, morbidade, acesso e utilização de serviços de saúde no Brasil. *Ciência Saúde Coletiva*. 2002;7:687-707.
56. POIREL, L.; BONNIN, R.A.; NORDMANN, P. Genetic support and diversity of acquired extended spectrum b-lactamases in Gram-negative rods. *Infect Genet Evol* 2012; 12, 883-93.
57. PRAKASH, D.; SAXENA, R.S. Antimicrobial susceptibility pattern of human pathogenic bacteria related to Enterobacteriaceae family causing urinary tract infection. *Adva in Applied Scen Research*, 2013;4(3):98-104. Available at: <http://www.imedpub.com/articles/antimicrobial-susceptibility-pattern-of-human-pathogenic-bacteria-related-toenterobacteriaceae-family-causing-urinary-tract-infect.pdf>
58. RAMIREZ-CARTILLO, F.H.; MORENO-FLORES, A.C.; AVELAR-GONZÁLES, F.J.; MÁRQUES-DIÁZ, F.; HAREL, J. *et al*. An evaluation of multidrug-resistant *Escherichia coli* isolates in urinary tract infections from Aguascalientes, Mexico: cross-sectional study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2018; 17:34. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12941-018-0286-5>

59. RAZ, R.; STAMM, W. E. A Controlled Trial of Intravaginal Estriol in Postmenopausal Women with Recurrent Urinary Tract Infections. *Eng Jof Med.* 1993; 329:753-756. DOI: 10.1056/NEJM199309093291102
60. RETTEW, J.A.; MARRIOT, I.; HUETT, Y.M. Sex differences in innate immune responses to bacterial pathogens. In: Klein SL, Roberts CW, editors. *Sex hormones and immun to infect.* Berlin: Springer; 2010. p. 123-46.
61. RORIZ-FILHO, J.S.; VILAR, F.C.; MOTA, L.M.; LEAL, C.L.; PSI, P.C.B. Infecção do trato urinário. *Medicina (Ribeirão Preto)* 2010; 43(2):118-25. Available at: <http://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/166>
62. RUPPÉ, É.; WOERTHER, P.-L.; BARBIER, F. Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli. *Ann Intensive Care.* Vol. 5, n. 1, p. 21, 2015. DOI: 10.1186 / s13613-015-0061-0.
63. SANTA-ANA-TELLEZ, Y.; MANTEL-TEEUWISSE, A.K.; DRESER, A.; LEUFKENS, H.G.M.; WIRTZ, V.J. (2013) Impact of Over-the-Counter Restrictions on Antibiotic Consumption in Brazil and Mexico. *PLOS ONE* 8(10): e75550. DOI: 10.1371/journal.pone.0075550
64. SCHAEFFER, A.J.; LANDIS, J.R.; KNAUSS, A.S. *et al.* Demographic and clinical characteristics of men with chronic prostatitis: the nacional institutes of health chronic prostatitis cohort study. *The J of Urology.* v. 168, 593-598, 2002.
65. STEFANIUK, E.; SUCHOCKA, U.; BOSACKA, K.; HRYNIEWICZ, W. Etiology and antibiotic susceptibility of bacterial pathogens responsible for community-acquired urinary tract infections in Poland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016; 35:1363-9.
66. VAN LUNZEN, J.; ALTFELD, M. Sex differences in infectious diseases-common but neglected. *J Infect Dis.* 2014; 209(Suppl):S79-80.

67. VELES, M.C.; SEVESTA, E.M.; COOPER, R.L. Lower Urinary Tract Infections in the Elderly. *Curr Bladder Dysfunct Rep* (2015) 10:370-375. DOI: 10.1007/s11884-015-0329-0
68. WARREN, J.W.; ABRUTYN, E.; HEBEL, J.R.; JOHNSON, J.R.; SCHAEFFER, A.J.; STAMM, W.E. Guidelines, for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDISA). *Clin Infect Dis.*, 1999;29:745-758. Available at: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.496.8703&rep=rep1&type=pdf>
69. WHO. Worldwide country situation analysis: response to antimicrobial resistance 2015. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/163468/9789241564946_eng.pdf?sequence=1.
70. WOLLHEIM, C.; GUERRA, I.M.; CONTE, V.D.; HOFFMAN, S.P.; SCHREINER, F.J.; DELAMARE, A.P.; et al. Nosocomial and community infections due to class A extended-spectrum β -lactamase (ESBLA)-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. in southern Brazil. *Braz J Infect Dis* 2011; 15:138-143.
71. YOLBAS, I; TEKIN, R; KELEKCI, S; TEKIN, A; OKUR, M; ECE, A. *et al.* Community-acquired urinary tract infections in children: pathogens, antibiotic susceptibility and seasonal changes. *Europ Rev for Med and Pharm Scie*, 2013; 17:971-976. DOI: <https://doi.org/10.18359/rmed.2332>
72. ZHANEL, G.G.; HISANAGA, T.L.; LAING, N.M. *et al.* Antibiotic resistance in *Escherichia coli* outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27:468-75.

73. ZOWAWI, H.M.; HARRIS, P.N.; ROBERTS, M.J.; TAMBYAH, P.A.; SCHEMBRI, M.A.; PEZZANI, M.D. *et al.* The emerging threat of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in urology. *Nat Rev Urol.* 12 (2015) 570-584.

6 CONCLUSÃO

Houve aumento do crescimento médio da resistência aos principais antibióticos usados no tratamento de ITU de origem comunitária. A tendência do crescimento da resistência foi estacionária para todos os antimicrobianos e decrescente para a Gentamicina. Esses resultados são importantes para direcionar a escolha dos antimicrobianos para tratamento empírico de ITU de origem comunitária.

REFERÊNCIAS

- ALVES, D.M.; EDELWEISS, M.K.; BOTELHO, L. J. Infecções comunitárias do trato urinário: prevalência e susceptibilidade aos antimicrobianos na cidade de Florianópolis. **Rev. Bras. Med. Fam. Comunidade**. 2016; 11(38):1-12. DOI: [http://dx.doi.org/10.5712/rbmfc11\(38\)1187](http://dx.doi.org/10.5712/rbmfc11(38)1187).
- ANTUNES, J.L.F.; CARDOSO, M.R.A. Uso da análise de séries temporais em estudos epidemiológicos. **Epidemiol. e Serv. Saúde**. 2015; 24(3):564–76.
- BARRY, M.S.; DIALLO, B.A.; KANTE, D.; DIALLO, IS. Perfil de susceptibilidade antimicrobiana de infecção do trato urinário adquirida na comunidade em Adultos: um prospectivo de sete meses Estudo transversal em Dakar Town, Senegal. **African J. of Urology**. 2017.
- BARTOLONI, A.; PALLECCHI, L.; RICCOBONO, E.; MANTELLA, A.; MAGNELLI, D.; MAGGIO, T.D. *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. **Clin. Microbiol. Infect.** 2013. 19 (4), p. 356-61. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03807.x>.
- BEN-AMI, R.; RODRÍGUEZ-BAÑO, J.; ARSLAN, H.; PITOUT, J. D. D.; QUENTIN, C.; CALBO, E. S. *et al.* A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. **Clin. Infect. Dis**, v. 49, n. 5, p. 682–90, 1 set. 2009. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19622043>.
- BOECKEL, T.P.V.; GANDRA, S.; ASHOK, A.; CAUDRON, Q.; GRENFELL B.T.; LEVIN, S.A. *et al.* Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. **ARTICLES**, 2014.
- BOUCHILLON, S. K.; BADAL, R. E.; HOBAN, D.J.; FALCÃO, S.P. Susceptibilidade antimicrobiana de isolados intra-operatórios de bacilos Gram-negativos nos Estados Unidos: Resultados do Estudo para Monitoramento da Resistência Antimicrobiana. **Clin. Ther.** 2013; 35: 872-7.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Lei nº 8.069**, de 13 de Julho de 1990. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8069.htm.
- _____. Comitê de ética em pesquisa em humanos. **Resolução nº 466**, de 12 de dezembro de 2012. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html.
- CDC, US. Department of Health and Human Service. **Antib. Resist. Threats In the United States**. 2013.
- CHERVET, D.; LORTHOLARY, O.; ZAHAR, J.R.; DUFOUGERAY, A.; PILMIS, A.; PARTOUCHE, H. Antimicrobial resistance in community-acquired urinary tract infections in Paris in 2015. **Médecine et Maladies Infectieuses**. 2017; 48(3):188-192. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2017.09.013>.

CHUNG, S.D.; KELLER, J.; LIN, H.C. A nationwide population based study on bladder pain syndrome interstitial cystitis and ED. **Int. J. of Impotence Research**, v. 25, 2013.

CLSI - CLINICAL LABORATORY AND STANDARDS INSTITUTE. **Perf. Standards for Antimicrob.** 2015: 2:0-240. Available from: <http://www.facm.ucl.ac.be/intranet/CLSI/CLSI-2015-M100-S25-original.pdf> Access on Jun, 24 2018.

COSTA, L.C.; BELEM, L.F.; SILVA, P.M.F.; PEREIRA, H.S.; JUNIOR SILVA, E.D.; LEITE, T.R. *et al.* Infecções urinárias em pacientes ambulatoriais: prevalência e perfil de resistências aos antimicrobianos. **RBAC**, vol. 42, 2010.

CUNHA, M.A.; ASSUNÇÃO, G.L.M.; FREITAS, M.R. Antibiotic Resistance Patterns of Urinary Tract Infections in a Northeastern. **Rev. Inst. Med. Trop**, v. 58, n. 1, p. 2–5, 2016. <http://dx.doi.org/10.1590/S1678-9946201658002>.

CURTISS, N.; METHTHANANDA, I.; DUCKTE, J.; Urinary tract infection in obstetrics and gynaecology. **Elsevier**, 2017.

D'ADDAZIO, L.V.; MORAES, S.R. Microrganismos Isolados de Infecção de Trato Urinário da Comunidade. **Rev. Saúde**, 2015. v. 6 n. 1 (2015). DOI: <https://doi.org/10.21727/rs.v6i1.42>.

DIAS, L.O.V.; COELHO, A.M.; DORIGON, I. Infecção do trato urinário em pacientes ambulatoriais: prevalência e perfil de sensibilidade frente aos antimicrobianos no período de 2009 a 2012. **Saúde (Santa Maria)**. Santa Maria, Vol. 41, n. 1, Jan./Jul, p. 209-218, 2015. Disponível em: <https://periodicos.ufsm.br/revistasauade/article/viewFile/15455/pdf>.

DRLICA K.; HIASA, H.; KERNS, R.; MALIK, M.; MUSTAEV, ZHAO, X. Quinolones: action and resistance updated. **Curr. Top. Med. Chem.** 2009; 9: 981–98.

DUNCAN, B.B.; SCHMIDT, M.I.; GIUGLIANE, E.R.J.; DUNCAN, M.S.; GIUGLIANE, C. **Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed; 2013.1976 p.

ERIKSSON, I.; GUSTAFSON, Y.; FARGERSTROM, L.; OLOFSSON, B. Prevalence and factors associated with urinary tract infections (UTIs) in very old women. **Arch. Gerontol. Geriatr.** 2010;50:132-5.

FARIA, R.J.; BAZONI, P.S.; FERREIRA, C.E.F. Prevalência e sensibilidade de microrganismos isolados em uroculturas no Espírito Santo, Brasil. **Informa Ciências Farmacêuticas**, 2016.

FASUGBA, O.; GARDNER, A.; MITCHELL, B.G.; MNATZAGANIAN, G. Ciprofloxacin resistance in community- and hospital-acquired *Escherichia coli* urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **BMC Infect. Dis.** 2015;15:1.

FOXMAN, B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. **Infect. Dis. Clin. of North America**, v. 28, n. 1, p. 1-13, 2014.

FOXMAN, B.; BARLOW, R.; ARCY, H.; GILLESPIE, B.; SOBEL, J. Urinary Tract Infection: Self-Reported Incidence and Associated Costs. **Elsevier Scienc**, 2000.

GRADOS, M. C.; THUISSARD, I.J.; ALÓS, J.I. Stratification by demographic and clinical data of the antibiotic susceptibility of *Escherichia coli* from urinary tract infections of the community. *Atención Primaria – Elsevier*, 2018.

GOMES, S.W.C.; HEGGENDORNN, L.H.; SILVA, N.A.; VARGES, R.G.; POVOA, H.C.C. Prevalence and antimicrobial susceptibility of uropathogens isolated from ambulatorial and nosocomial infections at Nova Friburgo, Rio de Janeiro, Brazil. **Original Article**, 2016.

GUPTA, K.; HOOTON, T.M.; NABER, K.G.; WULLT, B.; COLGAN, R.; MILLER, L.C. *et al.* International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. **Clin. Pract. guidelines**, CID 2011:52, march 2011.

GUPTA, K.; HOOTON, T.M.; STAMM, W.E. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. **Ann Intern. Med.** 2011;135:41–50.

HOOPER, D.C.; JACOB, J.A. Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance. **Ann. N.Y. Acad. Sci.** 1354 (2015) 12–31.

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

IBGE. Censo Demográfico 2010. **Dados população de Goiânia**. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/go/goiania/panorama>. Acesso 24 jun 2017.

JOHNSON, J. D.; O'MARA, H. M.; DURTSCHI, H. F.; KOPJAR, B. Do Urine Cultures for Urinary Tract Infections Decrease Follow-up Visits? **The J. of the Am. Board of Fam. Med.**, v. 24, n. 6, p. 647–655, 11 jan. 2011.

KANG, C.I.; KIM, L.; PARK, D.W.; KIM, B.N.; HA, U.S.; LEE, S.J. *et al.* Clinical Practice Guidelines for the Antibiotic Treatment of Community-Acquired Urinary Tract Infections, **Infect. & Chem.** 2018.

KHOSHNOOD, S.; HEIDARYB; M., MIRNEJADC R.; BAHRAMIAND, A.; SEDIGHIB M.; MIRZAEIE. Drug-Resistant Gram-Negative Uropathogens: A review. **ELSEVIER**, 2017.

KLIN, A.K.; BOWDISH, D.M.E. Infection in an aging population. **Curr. Opin. in Microb.** 2016, 29:63–67.

KORB, A.; VICARI, G.; FERMINO, N.; ZOTTI, C.R.; MENEGATTI, M.S.; ENGEL, F.D. infecções do trato urinário no estado de Santa Catarina. **Rev. Saúde Públ. Santa Cat.**, Florianópolis, v. 9, n. 1, p. 64-73, jan./abr. 2016.

KOSTAKIOTI, M.; HULTGREN, S. J.; HADJIFRANGISKOU, M. Molecular blueprint of uropathogenic *Escherichia coli* virulence provides clues toward the development of anti-virulence therapeutics. **Virulence**, v. 3, n. 7, p. 592–593, 15 nov. 2012.

KRANZ, J.; SCHMIDT, S.; LEBERT, C.; SCHNEIDEWIND, L.; MANDRAKA, F.; KUNZE, M. *et al.* The 2017 Update of the German Clinical Guideline on Epidemiology, Diagnostics, Therapy, Prevention, and Management of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Adult Patients. Part II: Therapy and Prevention. **Uro. Int.** 2018.

KUMAR, M.S.; DAS, A.P. Emerging nanotechnology based strategies for diagnosis and therapeutics of urinary tract infections: A review. **Adv. in Colloid and Inter. Science**, v. 249, Nov. 2017, p. 53-65. DOI: 10.1016 / j.cis.2017.06.010.

LOPES, H.V.; TAVARES, W. Projeto Diretrizes - Associação Médica Brasileira (AMB) e Conselho Federal de Medicina (CFM); Sociedade Brasileira de Infectologia e Sociedade Brasileira de Urologia. **Infecções do Trato Urinário: Diagnóstico**, 2004.

MACHUCA, J.; BRIALES, A.; ALBA, P. D.; MARTINEZ, L.; PASCUAL, A.; MARTINEZ, J.M.R. Effect of the efflux pump QepA2 combined with chromosomally mediated mechanisms on quinolone resistance and bacterial fitness in *Escherichia coli*. **J. of Antimicrob. Chem.** v. 70, Issue 9, Sep. 2015, p. 2524–2527. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkv144>.

MAGIORAKOS, A.P.; SRINIVASAN, A.; CAREY, R.B.; CARMELI, Y.; FALAGAS, M.E.; GISKE, C.G. *et al.* Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. **Clin. Microbiol. Infect.** Mar. 2012, v. 18, Issue 3, p. 268–281. DOI: 10.1111 / j.1469-0691.2011.03570.x.

MARAKI, S.; MANTADAKIS, E.; MICHAELIDIS, L.; SAMONIS, G. Changing antibiotic susceptibilities of community-acquired uropathogens in Greece, 2005-2010. **J. of Microbi., Immun. and infect.** v. 46, p. 202-209, 2013.

MATTOS, K.P.H.; VISACRI, M.B.; QUINTANILHA, J.C.Q.; LLORET, G.R.; CURSINO, M.A.; LEVIN, A.S. *et al.* Resoluções do Brasil para regular a venda de antibióticos: Impacto no consumo e Taxas de resistência *Escherichia coli*. **J. Global Antimicro. Res.** v. 10, Sep. 2017, p. 195-199. DOI: <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.jgar.2017.05.023>.

MIRELES, A.L.; F. WALKER, J.N.; CAPARON, M.; HULTGREN, S.J. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. **Nature reviews Microb.**, v. 13, n. 5, p. 269-284, may 2015.

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.S.; SALDANHA, C.L.; BANDAY, K.A. Approach to urinary tract infections. **Indian J Nephrol**, oct. 2009, v. 19, Issue : 4, p. 129-139. DOI: 10.4103 / 0971-4065.59333.

NICOLLE, L.E. Urinary Tract Infections in the Older Adult. **Article in press**. Aug. 2016, v. 32, Issue 3, p. 523-538. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cger.2016.03.002>.

NISKA, R.; BHUIYA, F.; XU, J. National hospital ambulatory medical care survey: 2007 emergency department summary. **Natl. Health Stat Report**, 2010;(26):1-31.

OMS. Organização Mundial da Saúde. **A resistência antimicrobiana**. Disponível em: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>. Acesso em: 10 de março de 2017.

PERLETTI, K.; MAGRI, V.; CAI, T.; STAMATIOU, K.; TRINCHIERI, A.; MONTARI, E. Resistance of Uropathogens to Antibacterial Agents: Emerging Threats, Trends and Treatments. **Archivo Italiano di Urologia e Andrologia**. 2018;90:2.

PHE. English surveillance programme for antimicrobial utilisation and resistance (ESPAUR) Report 2018. **Public. Health Eng**. 2018: 147.

POLETTI, K.Q.; REIS, C. Suscetibilidade antimicrobiana de Uropatógenos em pacientes ambulatoriais na Cidade de Goiânia, GO. **Ver. Soc. Bras. Med. Trop**. 2005; 38 (5): 416- 420. DOI: 10.1590 / S0037-86822005000500011

REIS, A.C.C.; SANTOS, S.R.S.; SOUZA, S.C.; SALDANHA, M.G.; PITANGA, T.N.; OLIVEIRA, R.R. Ciprofloxacin resistance pattern among bacteria isolated from patients with community-acquired urinary tract infection. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, 2016.

RODRIGUES, W.F.; NOGUEIRA, M.C.B. Resistência antibiótica de bactérias envolvida em infecções Urinárias no Brasil: Um estudo transversal e retrospectivo. **Int. J. Environ Res. Public. Health**. 2016. 13, 918; DOI:10.3390/ijerph13090918

RORIZ FILHO, J.S.; VILAR, F.C.; MOTA, L.M.; LEAL, C.L.; PSI, P.C.B. Infecção do trato urinário. *Medicina (Ribeirão Preto)* 2010; 43(2):118-25. Available from: <http://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/166>

ROSSIGNOL, L.; VAUX, S.; MAUGAT, S.; BLAKE, A.; BARLIER, R.; HEYM, B. *et al*. Incidence of urinary tract infections and antibiotic resistance in the outpatient setting: a cross-sectional study. **Pub. on line**, 27 may 2016.

RUSSEL, H. Principles and Practice of Disinfection, Preservation and Sterilization. **Mechan. of Bacterial Res. to Microb**. 2013; 6(1):108-114.

SALVADOR, E.; WAGENLEHNER, F.; KOHLER, C.D.; MELLMANN, A.; HACKER, J.; SVANBOURG, C. *et al*. Comparison of asymptomatic bacteriuria *Escherichia coli* isolates from healthy individuals versus those from hospital patients shows that long-

term bladder colonization selects for attenuated virulence phenotypes. **Infect. Immun.** 2012; 80:668-78.

SILVA, R.C.R.M.; JUNIOR, P.O.M, J.; GONÇALVES L.F.; MARTINS, V.P.; MELO, A.B.F.; SILVA, A.P. *et al.* Ciprofloxacin resistance in uropathogenic *Escherichia coli* isolates causing community-acquired urinary infections in Brasília, Brazil. **J. of Global Antimicrob. Res.** 2017; 9:61–67.

SLAVCHEV, G.; PISAREVA, E.; MARKOVA, N. Virulence of Uropathogenic *Escherichia coli*. Virulence factors (VFs). **J. of cult. collections**, vol. 6, n. 1, p. 3-9, 2009.

SMELOV, V.; NABER, K.; JOHANSEN, T.E.B. Improved Classification of Urinary Tract Infection: Future Considerations. **Eur. Uro. supplements.** July, 2016. v. 15, Issue 4, p. 71-80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eursup.2016.04.002>.

SOUZA SILVA, A.; SOUSA, V.S.; SANTOS, M.N.; SILVA DIAS, R.C.; BONELLI, R.R.; RILEY, L.W. *et al.* *Escherichia coli* sequence type 73 as a cause of community acquired urinary tract infection in men and women in Rio de Janeiro, Brazil, **Diag. Microb. and Infect. Dis.** v. 88, Issue 1, May 2017, p. 69-74. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.01.024.

STEFANIUK, E.; SUCHOCKA, U.; BOSACKA, K.; HRYNIEWICZ, W. Etiology and antibiotic susceptibility of bacterial pathogens responsible for community-acquired urinary tract infections in Poland. **Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.** 2016. DOI: 10.1007/s10096-016-2673-1.

SUBASHCHANDRABOSEA, S.; HAZENB, T. H.; BRUMBAUGHA, A.R.; HIMPSLA, S. D.; SMITHA, S.N.; ERNSTC, R.D. *et al.* Host-specific induction of *Escherichia coli* fitness genes during human urinary tract infection. **Microbiology**, December, 2014.

TANG, H.J.; HSIEH, C.F.; CHANG,P.C.; CHEN, J.J.; LIN, Y. H.; LAI, C.C. *et al.* Clinical Significance of Community- and Healthcare-Acquired Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Isolates. **Plos one**, DOI:10.1371/journal.pone.015189, march 21, 2016.

THOMAS, M; HOOTON, M.D. Uncomplicated urinary tract infection. **New Eng. J. of Med.** v. 366, n. 11, p. 1028-1037, 2012.

ULLET, G.C.; TOTSIKA, M.; ACHAALE, K. *et al.* Uropathogenic *Escherichia coli* virulence and innate immune responses during urinary tract infection. **Curr. Opin. Microb.** 2013; 16:100-107.

YANG, Q; ZHANG, H; WANG,Y; XU,Z; ZHANG,G; CHEN, X; XU,Y; CAO, B; KONG, H; NI,Y; YU, Y; SUN, Z; HU, B; HUANG, W; WANG, Y; WU, A; FENG, X; LIAO, K; LUO, Y; HU, Z; CHU, Y; LU, J; SU, J; GUI, B; DUAN, Q; ZHANG, S; SHAO, s ; BADAL. R. Antimicrobial susceptibilities of aerobic and facultative gram-negative bacilli isolated from Chinese patients with urinary tract infections between 2010 and 2014. **BMC Infectious Diseases** (2017).

WHO - World Health Organization. Antimicrobial resistance global report on surveillance. 2014. ISBN 978 92 4 156474 8.

APÊNDICE – NORMAS DE PUBLICAÇÃO

Os seguintes tipos de manuscritos são rotineiramente aceitos: Artigos Originais; Cartas; Resenhas; Comunicações breves; Tópicos quentes; Nota do genoma.

Ética na publicação

Se o trabalho envolver o uso de seres humanos, o autor deve garantir que o trabalho descrito foi realizado de acordo com o Código de Ética da Associação Médica Mundial (Declaração de Helsinki) para experimentos envolvendo seres humanos. O manuscrito deve estar de acordo com as Recomendações para a Conduta, Notificação, Edição e Publicação de Trabalhos Científicos em Revistas Médicas e objetivar a inclusão de populações humanas representativas (sexo, idade e etnia) de acordo com essas recomendações. Os termos sexo e gênero devem ser usados corretamente.

Os autores devem incluir uma declaração no manuscrito que o consentimento informado foi obtido para a experimentação com seres humanos. Os direitos de privacidade dos seres humanos devem ser sempre observados.

Todos os experimentos em animais devem estar de acordo com as diretrizes do ARRIVE e devem ser realizados de acordo com a Lei de Animais (Procedimentos Científicos) do Reino Unido de 1986 e diretrizes associadas, a Diretiva da UE 2010/63 / EU para experimentos em animais ou o Guia do National Institutes of Health para o cuidado e uso de animais de Laboratório (NIH Publications No. 8023, revisado em 1978) e os autores devem indicar claramente no manuscrito que tais diretrizes foram seguidas. O sexo dos animais deve ser indicado e, quando apropriado, a influência (ou associação) do sexo nos resultados do estudo.

Conflito de interesses

Todos os autores devem divulgar quaisquer relações financeiras e pessoais com outras pessoas ou organizações que possam influenciar de forma inadequada (enviesar) o seu trabalho. Exemplos de potenciais conflitos de interesses incluem emprego, consultorias, propriedade de ações, honorários, testemunho de perito pago, pedidos / registros de patentes e subsídios ou outro financiamento. Por favor, preencha e envie este formulário (versão em pdf ou versão em inglês) para declarar financiamento, conflito de interesse e para indicar se foi solicitada aprovação ética. Essas informações também devem ser inseridas em seu manuscrito, na seção de agradecimentos, com os títulos abaixo. Se você não tem nenhuma declaração a fazer, por favor insira as seguintes declarações em seu manuscrito:

Financiamento: Nenhum

Interesses concorrentes: Nenhum declarado

Aprovação ética: Não é necessário

Declaração de submissão e verificação

A submissão de um artigo implica que o trabalho descrito não foi publicado anteriormente (exceto na forma de um resumo, uma palestra publicada ou tese acadêmica, que não está sob consideração para publicação em outro lugar, que sua publicação é aprovada por todos os autores e tacitamente ou explicitamente pelas autoridades responsáveis onde o trabalho foi realizado, e que, se aceita, não será publicada em outro lugar da mesma forma, em inglês ou em qualquer outro idioma, inclusive eletronicamente, sem o consentimento por escrito do detentor dos direitos autorais. Para verificar a originalidade, seu artigo pode ser verificado pelo serviço de detecção de originalidade Crossref Similarity Check.

Uso de linguagem inclusiva

A linguagem inclusiva reconhece a diversidade, transmite respeito a todas as pessoas, é sensível às diferenças e promove a igualdade de oportunidades. Os artigos não devem fazer suposições sobre as crenças ou compromissos de qualquer leitor, não devem conter nada que possa implicar que um indivíduo é superior a outro com base em raça, sexo, cultura ou qualquer outra característica, e deve usar linguagem inclusiva por toda parte. Os autores devem garantir que a escrita é livre de preconceitos, por exemplo, usando 'ele ou ela', 'seu / sua' em vez de 'ele' ou 'seu', e fazendo uso de títulos de trabalho que são livres de estereótipos (por exemplo 'presidente em vez de "presidente" e "comissário de bordo" em vez de "aeromoça".

Colaboradores

Cada autor deve declarar sua contribuição individual ao artigo: todos os autores devem ter participado materialmente da pesquisa e / ou da preparação do artigo, portanto, os papéis de todos os autores devem ser descritos. A declaração de que todos os autores aprovaram o artigo final deve ser verdadeira e incluída na divulgação.

ESTA REVISTA TEM UM PERÍODO DE EMBARGO DE 12 MESES.

Idioma (serviços de uso e edição)

Por favor, escreva seu texto em bom inglês (o uso americano ou britânico é aceito, mas não uma mistura destes). Os autores que sentirem que seu manuscrito em inglês pode exigir edição para eliminar possíveis erros gramaticais ou ortográficos e para se adequar ao inglês científico correto podem querer usar o serviço de edição em inglês disponível na WebShop da Elsevier.

Consentimento informado e detalhes do paciente

Estudos sobre pacientes ou voluntários requerem aprovação do comitê de ética e consentimento informado, que deve ser documentado no trabalho. Devem ser obtidos consentimentos, permissões e liberações apropriados quando um autor desejar incluir detalhes de caso ou outras informações pessoais ou imagens de pacientes e quaisquer outros indivíduos em uma publicação da Elsevier. Os consentimentos escritos devem ser mantidos pelo autor, mas as cópias não devem ser fornecidas ao periódico. Somente se especificamente solicitado pela revista em circunstâncias excepcionais (por exemplo, se surgir uma questão legal), o autor deve fornecer cópias dos consentimentos ou provas de que tais consentimentos foram obtidos. A menos que você tenha permissão por escrito do paciente (ou, se aplicável, parentes próximos), os detalhes pessoais de qualquer paciente incluído em qualquer parte do artigo e em qualquer material suplementar (incluindo todas as ilustrações e vídeos) devem ser removidos antes do envio.

Submissão

Nosso sistema de submissão on-line orienta você passo a passo no processo de inserir os detalhes do seu artigo e fazer o upload dos seus arquivos. O sistema

converte seus arquivos de artigo em um único arquivo PDF usado no processo de revisão por pares. Arquivos editáveis (por exemplo, Word, LaTeX) são obrigados a digitar seu artigo para publicação final. Toda a correspondência, incluindo a notificação da decisão do Editor e os pedidos de revisão, é enviada por e-mail.

Envie seu artigo seu artigo via <http://ees.elsevier.com/jgar/default.asp> .

Árbitros

É necessário que os Autores forneçam uma lista de 4 ou 5 revisores em potencial (e-mail e número de telefone) que tenham conhecimento do assunto, não tenham conflito de interesse e provavelmente concordarão em revisar o manuscrito. Por favor, assegure-se de que 2 dos revisores potenciais sejam de um país diferente para os autores.

Revisão editorial

Todos os manuscritos estão sujeitos a revisão por pares. Se as alterações forem solicitadas, as revisões recebidas depois de 3 meses após essa solicitação serão tratadas como novas submissões.

Estrutura do artigo

Subdivisão - seções numeradas

Divida seu artigo em seções claramente definidas e numeradas. As subseções devem ser numeradas como 1.1 (em seguida, 1.1.1, 1.1.2, ...), 1.2, etc. (o resumo não está incluído na numeração da seção). Use esta numeração também para referência cruzada interna: não se refira apenas ao 'texto'. Qualquer subseção pode receber um breve título. Cada título deve aparecer em sua própria linha separada.

Introdução

Indique os objetivos do trabalho e forneça um contexto adequado, evitando uma pesquisa bibliográfica detalhada ou um resumo dos resultados.

Material e métodos

Fornecer detalhes suficientes para permitir que o trabalho seja reproduzido por um pesquisador independente. Os métodos já publicados devem ser resumidos e indicados por uma referência. Se estiver citando diretamente de um método publicado anteriormente, use aspas e cite também a origem. Quaisquer modificações nos métodos existentes também devem ser descritas.

Resultados

Os resultados devem ser claros e concisos.

Discussão

Isso deve explorar o significado dos resultados do trabalho, não repeti-los. Uma seção combinada de Resultados e Discussão é frequentemente apropriada. Evite citações extensas e discussão de literatura publicada.

Informações essenciais da página de título

- Título. Conciso e informativo. Títulos são frequentemente usados em sistemas de recuperação de informações. Evite abreviações e fórmulas sempre que possível.
- Nomes e afiliações dos autores. Por favor indique claramente o (s) nome (s) e nome (s) de família de cada autor e verifique se todos os nomes estão escritos com precisão. Você pode adicionar seu nome entre parênteses em seu próprio script por trás da transliteração em inglês. Apresente os endereços de afiliação dos autores (onde o trabalho real foi feito) abaixo dos nomes. Indique todas as afiliações com uma letra em sobrescrito minúscula imediatamente após o nome do autor e em frente ao endereço apropriado. Forneça o endereço postal completo de cada afiliação, incluindo o nome do país e, se disponível, o endereço de e-mail de cada autor.
- Autor correspondente. Indique claramente quem irá lidar com a correspondência em todas as fases da arbitragem e publicação, também pós-publicação. Esta

responsabilidade inclui responder a quaisquer consultas futuras sobre Metodologia e Materiais. Certifique-se de que o endereço de e-mail seja fornecido e que os detalhes de contato sejam mantidos atualizados pelo autor correspondente.

- Endereço presente / permanente. Se um autor se mudou desde que o trabalho descrito no artigo foi feito, ou estava em visita no momento, um "endereço atual" (ou "endereço permanente") pode ser indicado como uma nota de rodapé para o nome desse autor. O endereço no qual o autor realmente fez o trabalho deve ser mantido como o endereço de afiliação principal. Números árabes sobrescritos são usados para tais notas de rodapé.

Destaques

Destaques são obrigatórios para este periódico. Eles consistem em uma pequena coleção de pontos que transmitem os principais resultados do artigo e devem ser enviados em um arquivo editável separado no sistema de submissão on-line. Por favor, use 'Destaques' no nome do arquivo e inclua de 3 a 5 marcadores (máximo de 85 caracteres, incluindo espaços, por ponto de marcador).

Resumo

Um resumo conciso e factual é necessário (comprimento máximo de 250 palavras). O resumo deve ter um formato estruturado, ou seja, Objetivos, Métodos, Resultados, Conclusões. Um resumo é frequentemente apresentado em separado do artigo, por isso deve ser capaz de ficar sozinho. Não cite referências no resumo. Abreviações não-padrão ou incomuns devem ser evitadas em abstrato, mas se essenciais devem ser definidas em sua primeira menção no próprio resumo.

Palavras-chave

Imediatamente após o resumo, forneça no máximo 6 palavras-chave, usando ortografia britânica e evitando termos gerais e plurais e vários conceitos (evite, por exemplo, 'e', 'de'). Seja poupado com abreviaturas: apenas abreviações estabelecidas com firmeza no campo podem ser elegíveis. Essas palavras-chave serão usadas para propósitos de indexação.

Abreviações

Defina abreviações que não são padrão neste campo em uma nota de rodapé a ser colocada na primeira página do artigo. Tais abreviaturas que são inevitáveis no abstrato devem ser definidas em sua primeira menção, bem como na nota de rodapé. Assegure a consistência das abreviaturas ao longo do artigo.

Agradecimentos

Agrupe os agradecimentos em uma seção separada no final do artigo antes das referências e, portanto, não os inclua na página de título, como uma nota de rodapé no título ou de outra forma. Liste aqui as pessoas que forneceram ajuda durante a pesquisa (por exemplo, oferecendo ajuda no idioma, escrevendo ajuda ou lendo o artigo, etc.).

Formatação de fontes de financiamento

Citar fontes de financiamento desta forma padrão para facilitar o cumprimento dos requisitos do financiador:

Financiamento: Este trabalho foi apoiado pelo National Institutes of Health [conceder números xxxx, yyyy]; a Fundação Bill & Melinda Gates, Seattle, WA [número de concessão zzzz]; e os Institutos de Paz dos Estados Unidos [grant number aaaa].

Não é necessário incluir descrições detalhadas sobre o programa ou tipo de subsídios e prêmios. Quando o financiamento for proveniente de uma bolsa em bloco ou de

outros recursos disponíveis para uma universidade, faculdade ou outra instituição de pesquisa, envie o nome do instituto ou organização que forneceu o financiamento. Se nenhum financiamento tiver sido fornecido para a pesquisa, inclua a seguinte frase: Esta pesquisa não recebeu nenhuma concessão específica de agências de financiamento nos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

Unidades

Siga as regras e convenções aceitas internacionalmente: use o sistema internacional de unidades (SI). Se outras unidades forem mencionadas, forneça o equivalente em SI.

Notas de rodapé

Devem ser usadas com moderação. Numere-os consecutivamente ao longo do artigo. Muitos processadores de texto podem criar notas de rodapé no texto e esse recurso pode ser usado. Caso contrário, indique a posição das notas de rodapé no texto e liste as notas de rodapé separadamente no final do artigo. Não inclua notas de rodapé na lista de referência.

Legenda das figuras

Certifique-se de que cada ilustração tenha uma legenda. Forneça legendas separadamente, não anexadas à figura. Uma legenda deve conter um título breve (não na própria figura) e uma descrição da ilustração. Mantenha o texto nas próprias ilustrações no mínimo, mas explique todos os símbolos e abreviações usadas.

Tabelas

Por favor, envie tabelas como texto editável e não como imagens. As tabelas podem ser colocadas ao lado do texto relevante no artigo ou em páginas separadas no final. Numere as tabelas consecutivamente de acordo com sua aparência no texto e coloque quaisquer notas de tabela abaixo do corpo da tabela. Seja poupado no uso de tabelas e garanta que os dados apresentados neles não dupliquem os resultados descritos em outra parte do artigo. Por favor, evite usar regras verticais e sombreamento nas células da tabela.

Referências

Certifique-se de que todas as referências citadas no texto também estejam presentes na lista de referências (e vice-versa). Quaisquer referências citadas no resumo devem ser dadas na íntegra. Resultados não publicados e comunicações pessoais não são recomendados na lista de referências, mas podem ser mencionados no texto. Se essas referências forem incluídas na lista de referências, elas devem seguir o estilo de referência padrão do periódico e incluir uma substituição da data de publicação por 'Resultados não publicados' ou 'Comunicação pessoal'. A citação de uma referência como 'in press' implica que o item foi aceito para publicação.

Links de referência

O aumento da capacidade de descoberta de pesquisas e a revisão por pares de alta qualidade são assegurados por links on-line para as fontes citadas. Para nos permitir criar links para serviços de abstração e indexação, como Scopus, CrossRef e PubMed, assegure-se de que os dados fornecidos nas referências estejam corretos. Por favor, note que sobrenomes incorretos, títulos de revistas / livros, ano de publicação e paginação podem impedir a criação de links. Ao copiar referências, tenha cuidado, pois elas já podem conter erros. O uso do DOI é altamente incentivado. Um DOI é garantido para nunca mudar, então você pode usá-lo como um link permanente para qualquer artigo eletrônico.

Referências da Web

No mínimo, a URL completa deve ser fornecida e a data em que a referência foi acessada pela última vez. Qualquer informação adicional, se conhecida (DOI, nomes

de autores, datas, referência a uma publicação de origem, etc.), também deve ser fornecida. As referências da Web podem ser listadas separadamente (por exemplo, após a lista de referências) sob um cabeçalho diferente, se desejado, ou podem ser incluídas na lista de referências.

Estilo de referência

As referências devem ser numeradas consecutivamente (com parênteses) conforme aparecem no texto. Digite a lista de referência com espaçamento duplo em uma folha separada. As referências devem estar de acordo com o sistema usado nos Requisitos uniformes para manuscritos submetidos a revistas biomédicas (N Engl J Med 1991; 324: 424-428).

Exemplos:

1 Taylor DN, Sánchez JL, Candler W et al. Tratamento da diarreia do viajante: ciprofloxacina mais loperamida em comparação com a ciprofloxacina isolada. *Ann Intern Med* 1991; 114: 731-734.

2 Mackowiak PA, ed. *Febre. Mecanismos Básicos e Gestão*. Nova York: Raven Press, 1991.

3 Rubin M, Pizzo PA, Monoterapia em pacientes com câncer neutropênico. Em: Peterson PK, Verhoef J, eds. *Antimicrobial Agents Annual 3*. Amsterdã: Elsevier, 1988.

[conjunto de dados] 4 Oguro M, S Imahiro, Saito S, Nakashizuka T. Dados de mortalidade para doença de murchar japonesa e composições florestais circundantes, *Mendeley Data*, v1; 2015 <http://dx.doi.org/10.17632/xwj98nb39r.1>.

Por favor, note que todos os autores devem ser listados quando seis ou menos; quando sete ou mais, liste apenas os seis primeiros e adicione 'et al.'. Não inclua referências a comunicações pessoais, dados não publicados ou manuscritos 'em preparação' ou 'enviados para publicação'. Se essencial, tal material pode ser incorporado no lugar apropriado no texto. Verifique novamente as referências no texto em relação à lista de referências após a revisão de seu manuscrito.

Dados da pesquisa

Esta revista encoraja e permite que você compartilhe dados que suportam sua publicação de pesquisa quando apropriado, e permite interligar os dados com seus artigos publicados. Os dados da pesquisa referem-se aos resultados das observações ou experimentações que validam os resultados da pesquisa. Para facilitar a reprodutibilidade e a reutilização de dados, este periódico também incentiva você a compartilhar seu software, código, modelos, algoritmos, protocolos, métodos e outros materiais úteis relacionados ao projeto.

Declaração de dados

Para promover a transparência, recomendamos que você informe a disponibilidade de seus dados no envio. Isso pode ser um requisito do seu órgão ou instituição de financiamento. Se os seus dados não estiverem disponíveis para acesso ou inadequados para publicação, você terá a oportunidade de indicar por que durante o processo de envio, por exemplo, declarando que os dados da pesquisa são confidenciais. A declaração aparecerá com o seu artigo publicado no ScienceDirect.

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

	PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS - PUC/GOIÁS	
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP		
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA		
Título da Pesquisa: Vigilância epidemiológica de infecção do trato urinário de origem comunitária: Etiologia, padrões de susceptibilidade dos principais uropatógenos isolados e evolução da resistência.		
Pesquisador: José Rodrigues do Carmo Filho		
Área Temática:		
Versão: 1		
CAAE: 16242013.2.0000.0037		
Instituição Proponente:		
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio		
DADOS DO PARECER		
Número do Parecer: 348.549		
Data da Relatoria: 14/08/2013		
Apresentação do Projeto:		
Trata-se de um estudo retrospectivo e prospectivo, analítico e descritivo, onde serão analisados laudos de diagnóstico microbiológico para identificar os microrganismos mais frequentes, causadores de infecção urinária de origem comunitária e bem como a evolução da sua resistência aos antimicrobianos usados em seu tratamento.		
Objetivo da Pesquisa:		
Objetivo Primário:		
Analisar as características epidemiológicas das infecções urinárias de origem comunitárias diagnosticadas em um laboratório escola.		
Objetivo Secundário:		
- Avaliar o perfil de susceptibilidade aos diversos antimicrobianos comumente usados no tratamento das infecções urinárias de origem comunitária;		
- Identificar a prevalência dos patógenos relacionados com infecção do trato urinário de origem comunitária a partir dos resultados de uroculturas;		



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DE GOIÁS -
PUC/GOIÁS



Continuação do Parecer: 368.549

-Avaliar a evolução da resistência das bactérias gram-negativas e gram-positivas aos antimicrobianos testados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos e benefícios estão adequadamente previstos e informados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O tamanho da amostra não pode ser determinado a priori. O estudo será realizado no laboratório Escola de Análises Clínicas da PUC Goiás que atendem exclusivamente pacientes referenciados pelo Sistema Único de Saúde e dois laboratórios da rede privada. Será desenvolvido em dois períodos. O primeiro período será retrospectivo que ocorrerá

a partir do dia 1 de janeiro de 2005 a 31 de dezembro de 2013, envolvendo todas as amostras de urina que deram entrada no setor de microbiologia que resultaram em urocultura positiva. O segundo período será prospectivo que ocorrerá a partir do dia 1 de janeiro de 2014 e irá até 31 de dezembro de 2020 e também com todas as amostras de urina que deram entrada no setor de microbiologia que resultaram em urocultura positiva. Serão analisados todos os laudos de urocultura positiva resultantes dos testes microbiológico.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos obrigatórios foram apresentados.

Recomendações:

Sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Deverão ser apresentados relatórios parciais anuais para acompanhamento pelo CEP.

ANEXO B – DECLARAÇÃO HEMATOLOGIA E LABORATÓRIO DE PESQUISAS CLÍNICAS LTDA



DECLARAÇÃO

Declaro ter lido e concordo com o projeto de pesquisa: **Prevalência dos microrganismos causadores de infecção urinária em mulheres: perfil de susceptibilidade e evolução da resistência aos agentes antimicrobianos de primeira escolha**, de responsabilidade dos pesquisadores Prof. Dr. José Rodrigues do Carmo Filho, Profa. Dra. Milca Severino Pereira e mestranda Janeslane Ferreira Maciel e declaro conhecer e cumprir as Resoluções Éticas Brasileiras, em especial a Resolução CNS 466/2012. Esta instituição, **HEMOLABOR - HEMATOLOGIA E LABORATÓRIO DE PESQUISAS CLÍNICAS LTDA** está ciente de suas corresponsabilidades como instituição coparticipante do presente projeto de pesquisa, e de seu compromisso no resguardo da segurança das informações. Estou informado de que este projeto já foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, da Pontifícia Universidade Católica de Goiás conforme parecer consubstanciado, anexado a este documento.

Simone Ribeiro Gabriel de Araujo
 Dra Simone Ribeiro Gabriel de Araujo
 Responsável Técnico *Simone R. Gabriel Araújo*
 CRBM-GO 1235
 Diomédica

Goiania 25 de fevereiro de 2014

ANEXO C – DECLARAÇÃO LABORATÓRIO MÉDICO OSWALDO CRUZ



Patologia Clínica - Anatomia Patológica - Imunoistoquímica - Citopatologia - Punção Aspirativa - Hematologia
SEDE: Rua 1026, Qd. 70 Lt. 16 nº 57, Setor Pedro Ludovico - Goiânia-GO | CEP:74.823-110 | Fone/Fax: (62) 3241-1675

Declaração

Declaro ter lido e concordar com o projeto de pesquisa: **Vigilância epidemiológica de infecção do trato urinário de origem comunitária: Etiologia, padrões de susceptibilidade dos principais uropatógenos isolados e evolução da resistência**, de responsabilidade do pesquisador **Prof. Dr. José Rodrigues do Carmo Filho** e declaro conhecer e cumprir as Resoluções Éticas Brasileiras, em especial a Resolução CNS 196/96. Esta instituição está ciente de suas corresponsabilidades como instituição coparticipante do presente projeto de pesquisa, e de seu compromisso no resguardo da segurança e bem-estar dos sujeitos de pesquisa nela recrutados, dispondo de infraestrutura necessária para a garantia de tal segurança e bem estar. Estou ciente que a execução deste projeto dependerá da aprovação do mesmo pelo CEP da instituição proponente, mediante parecer ético consubstanciado e declaração de aprovação.

Goiânia, 17 de maio 2013.


Dra Larissa Cardoso Marinho
CRM-GO 1029

Dra Larissa Cardoso Marinho – Direção técnica

www.oswaldocruzdiagnostico.com.br | lobmedoswaldocruz@yahoo.com.br

Este laudo corresponde a uma análise interpretativa, com componentes subjetivos dos elementos morfológicos expressos no smears examinados. A interpretação e conclusão final podem variar na dependência de vários fatores, dentre eles, informes clínicos contidos na requisição de exame.

ANEXO D – DECLARAÇÃO LABORATÓRIO C.A.P.C

<p>Dr. ÉLBIO C. DE PAULA CRM 1930</p> <p>Dr. LUCIANA XIMENES CRM 18379</p> <p>Dr. YARA R. XIMENES CRM 1604</p> <p>Dr. HENRIQUE MOURA DE PAULA CRM 15296</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Anatomia Patológica • Citopatologia • Patologia Clínica (Medicina Laboratorial) • Imuno-histoquímica • Mamografia • Ultra-sonografia • Densitometria Óssea
<p>Declaração</p> <p>Declaro ter lido e concordar com o projeto de pesquisa: Vigilância epidemiológica de infecção do trato urinário de origem comunitária: Etiologia, padrões de susceptibilidade dos principais uropatógenos isolados e evolução da resistência, de responsabilidade do pesquisador Prof. Dr. José Rodrigues do Carmo Filho e declaro conhecer e cumprir as Resoluções Éticas Brasileiras, em especial a Resolução CNS 196/96. Esta instituição está ciente de suas corresponsabilidades como instituição coparticipante do presente projeto de pesquisa, e de seu compromisso no resguardo da segurança e bem-estar dos sujeitos de pesquisa nela recrutados, dispondo de infraestrutura necessária para a garantia de tal segurança e bem estar. Estou ciente que a execução deste projeto dependerá da aprovação do mesmo pelo CEP da instituição proponente, mediante parecer ético consubstanciado e declaração de aprovação.</p> <p>Goiânia, 23 de Maio 2013.</p> <p></p> <p>(Nome e função do responsável institucional)</p> <p>MATRIZ: Av. Dr. Ismerino Soares de Carvalho (ant. Av. Z), -Esq. c/ Rua B-A, nº 789, St. Aeroporto - Tel.: (62) 3224-1011 - Goiânia - Goiás. UNIDADE BUENO: Av. T-10 c/ Av. T-15 nº 460 (Em frente ao Goiânia Shopping), St. Bueno - Tel.: (62) 3285-4615 - Goiânia - Goiás.</p>		