

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE 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

Lindomar Nunes da Silva

**PERFIL DE RESISTÊNCIA DE *Enterobacteriaceae* AOS ANTIMICROBIANOS DE
PRIMEIRA E SEGUNDA ESCOLHA PARA TRATAMENTO DE INFECÇÃO DO
TRATO URINÁRIO DE ORIGEM COMUNITÁRIA**

Goiânia

2020

Lindomar Nunes da Silva

PERFIL DE RESISTÊNCIA DE *Enterobacteriaceae* AOS ANTIMICROBIANOS DE PRIMEIRA E SEGUNDA ESCOLHA PARA TRATAMENTO 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: Teoria, Métodos e Processos de Cuidar em Saúde.

Orientador: Prof. Dr. José Rodrigues do Carmo Filho

Goiânia

2020

S586p Silva, Lindomar Nunes da
Perfil de resistência de Enterobacteriaceae aos antimicrobianos de primeira e segunda escolha para tratamento de infecção do trato urinário de origem comunitária / Lindomar Nunes da Silva.-- 2020.
78 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. 66-78

1. Infecções urinárias. 2. Agentes antiinfeciosos.
3. Drogas - Resistência em micro-organismos. 4. Enterobactérias.
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 -- 616.6(043)

FOLHA DE APROVAÇÃO

Lindomar Nunes da Silva

PERFIL DE RESISTÊNCIA DE *Enterobacteriaceae* AOS ANTIMICROBIANOS DE PRIMEIRA E SEGUNDA ESCOLHA PARA TRATAMENTO 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.

Prof. Dr. José Rodrigues do Carmo Filho
Presidente da banca - PUC Goiás

Prof^a. Dr^a. Dayane de Melo Costa
Membro Efetivo, Externo - UFG

Prof^a Dr.^a Adenicia Custodia Silva e Souza
Membro Efetivo, Interno ao Programa - PUC Goiás

Prof. Dr. Yves Mauro Fernandes
Membro Suplente, Externo - UFG

Prof^a Dr.^a Maria Aparecida da Silva Vieira
Membro Suplente, Interno ao Programa - PUC Goiás

DEDICATÓRIA

Dedico este estudo a Joviano Nunes da Silva (*in
memorian*)

AGRADECIMENTOS

A Deus, meu guia e fortaleza, por conduzir minha vida em todos os momentos. A Ele agradeço toda a força e determinação presentes durante essa caminhada.

Às minhas filhas Giovana Vieira Nunes e Jordana de Castro Vieira Nunes, expressão maior do amor de Deus em minha vida, que entenderam os meus momentos de ausência, mas que compreendem que a todo o momento tento fazer o melhor para lhes proporcionar um futuro.

Ao meu orientador Prof. Dr. José Rodrigues, obrigado pelos ensinamentos que me acompanharão por toda a vida. Às professoras Dr^a. Maria Aparecida e Dr^a. Adenícia, pelas colaborações e sugestões para a conclusão desta dissertação e pela confiança e atenção disponibilizadas durante essa jornada do mestrado, nesses quase dois anos.

Aos meus professores e colegas do mestrado, pela vivência de uma experiência tão enriquecedora, não só para o currículo, mas para a vida. À minha amiga, professora Dr^a. Paula Dantas, por contribuir com a tradução do resumo para o inglês.

À secretária do MAS, Amanda, pela simpatia e disposição em ajudar sempre no que, nós mestrados, necessitamos. Ao Dr. Célio e a Gabriela Eiras e ao Lúcio Paulo de Carvalho, eu lhes agradeço pelo companheirismo e amizade. Obrigado por, também, estarem presentes nesta jornada, vocês tiveram um papel fundamental neste projeto. A todas as pessoas que contribuíram para a concretização deste meu sonho de ser mestre. Muito Obrigado!

RESUMO

SILVA, L. N. PERFIL DE RESISTÊNCIA DE *Enterobacteriaceae* AOS ANTIMICROBIANOS DE PRIMEIRA E SEGUNDA ESCOLHA PARA TRATAMENTO DE INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO DE ORIGEM COMUNITÁRIA

A infecção do trato urinário (ITU) é a segunda doença infecciosa mais prevalente na comunidade, superada pelas infecções respiratórias. **Objetivo:** Analisar o padrão de resistência das bactérias *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus mirabilis* aos antimicrobianos de primeira e segunda escolha, de uso oral, para tratamento de ITU de origem comunitária. **Método:** estudo transversal que analisou registros de uroculturas positivas de pacientes ambulatoriais, de janeiro de 2011 a dezembro de 2018, em Goiânia, Goiás, Brasil. Foram avaliados antimicrobianos de primeira escolha e de segunda escolha para tratamento de infecção urinária de origem comunitária. Foi realizada análise descritiva e o teste do qui-quadrado foi aplicado para avaliar o aumento do padrão de resistência aos antimicrobianos testados. A significância foi estabelecida em $p < 0,05$. **Resultados:** De 21.785 laudos de culturas de urina, A *E. coli* foi o patógeno mais prevalente, seguido por *K. pneumoniae* e *P. mirabilis*. A maior prevalência de ITU ocorreu no sexo feminino (87,4%) e cerca de 63,6% tinham idade entre 19 a 59. No sexo masculino, os isolados eram mais resistentes, exceto para *P. mirabilis*. Maiores padrões de resistência foram identificados em *E. coli*, *K. pneumoniae*, exceto *P. mirabilis* para Trimetoprim/sulfametoxazol ($\leq 0,5\%$) e Levofloxacina ($\leq 9,8\%$). Significante crescimento na resistência foi identificado em *K. pneumoniae* para Cefalexina, *E. coli* para Nitrofurantoina, Trimetoprim/Sulfametoxazol, Cefalexina, Ciprofloxacina e Amoxicilina/Clavulanato e *P. mirabilis* Levofloxacina e Amoxicilina/Clavulanato.

Palavras-chave: Agentes Antimicrobianos; Resistência Bacteriana a Antibióticos; Infecção Urinária Comunitária; Resistência a Antibióticos.

ABSTRACT

SILVA, L. N. RESISTANCE PROFILE OF Enterobacteriaceae TO FIRST AND SECOND CHOICE ANTIMICROBIALS FOR TREATING URINARY TRACT INFECTION OF COMMUNITY ORIGIN

Urinary tract infection (UTI) is the second most prevalent infectious disease in the community, overtaken by respiratory infections. **Objective:** To analyze the resistance pattern of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Proteus mirabilis* to first and second choice antimicrobials, for oral use, for the treatment of community-acquired UTIs. **Method:** a cross-sectional study that analyzed positive urine cultures of outpatients, from January 2011 to December 2018, in Goiânia, Goiás, Brazil. First and second choice antimicrobials were evaluated for the treatment of urinary tract infections of community origin. Descriptive analysis was performed and the chi-square test was applied to assess the increase in the resistance pattern to the tested antimicrobials. Significance was established at $p < 0.05$. **Results:** Out of 21,785 reports of urine cultures, *E. coli* was the most prevalent pathogen, followed by *K. pneumoniae* and *P. mirabilis*. The highest prevalence of UTI occurred in females (87.4%) and about 63.6% were aged 19 to 59. In males, the isolated ones were more resistant, except for *P. mirabilis*. Higher resistance patterns were identified in *E. coli*, *K. pneumoniae*, except for *P. mirabilis* for Trimethoprim/sulfamethoxazole ($\leq 0.5\%$) and Levofloxacin ($\leq 9.8\%$). Significant growth in resistance was identified in *K. pneumoniae* for Cephalexin, *E. coli* for Nitrofurantoin, Trimethoprim/Sulfamethoxazole, Cephalexin, Ciprofloxacin and Amoxicillin/Clavulanate and *P. mirabilis* Levofloxacin and Amoxicillin / Clavulanate.

Keywords: Antimicrobial agents; Bacterial resistance to antibiotics; Community Urinary Infection; Antibiotic resistance.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Fluxograma de seleção de <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> e <i>P. Mirabilis</i>	50
----------	--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Prevalência das estirpes estudadas por sexo e grupo etário, 2011 a 2018	51
Tabela 2 -	Prevalência da resistência de <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> e <i>P. mirabilis</i> por sexo	52
Tabela 3 -	Resistência aos antibióticos e variação da resistência por ano de estudo para <i>K. pneumoniae</i>	53
Tabela 4 -	Resistência aos antimicrobianos e variação da resistência por ano de estudo para <i>E. coli</i>	54
Tabela 5 -	Resistência aos antimicrobianos e variação da resistência por ano de estudo para <i>P. mirabilis</i>	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
Aug	Amoxicilina/Clavulonato de Potássio
Azt	Aztreonam
BA	Bacteriuria assintomática
BGN	Bacilos Gram Negativos
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CIP	Ciproflaxacina
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
CLED	<i>Cystine Lactose Electrolyte Deficiente</i>
Cp	Ciprofloxacina
EUA	Estados Unidos da América
EAS	Elementos anormais e sedimentação
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EP	Erro padrão
ESBL	Betalactamase de espectro ampliado
FAO	Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura
IC	Intervalo de confiança
ITU	Infecções do trato urinário
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>K. oxytocae</i>	<i>Klebsiella oxytocae</i>
Lev	Levofloxacina
NAL	Ácido nalidixico
Nit	Nitrofurantoína
MMR	Microrganismo multirresistente
Nor	Norfloxacino
Ofl	Ofloxacina
OIE	Organização Mundial de Saúde Animal
OMS	Organização Mundial de Saúde
<i>P. mirabilis</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>P. vulgaris</i>	<i>Proteus vulgaris</i>

<i>P. penneri</i>	<i>Proteus penneri</i>
RA	Resistência antibacteriana
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
SU	Sistema Uninário
TMP-smx	Sulfatoxazol e trimetropin
T/S	Trimetropim/Sulfametoxazol
UPEC	(<i>Escherichia coli</i> uropatogênica)
VPA	Variação percentual anual

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVO	18
2.1	Objetivo geral	18
2.2	Objetivos Específicos	18
3	REVISÃO DA LITERATURA	19
3.1	Microrganismos	19
3.1.1	<i>Escherichia coli</i>	20
3.1.2	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	20
3.1.3	<i>Proteus mirabilis</i>	21
3.1.4	Fatores de patogenidade da <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> e <i>P. mirabilis</i>	22
3.2	Epidemiologia das ITU de origem comunitária	24
3.2.1	Bacteriúria assintomática	25
3.2.2	Epidemiologia das ITU de origem comunitária no mundo	26
3.2.3	Epidemiologia das ITU de origem comunitária no Brasil	33
3.3	Resistência aos antimicrobianos	35
3.3.1	<i>Beta</i> lactamase de espectro ampliado	37
3.3.2	<i>Metallo beta lactamase</i>	38
3.4	O Uso de antimicrobianos e seus impactos na resistência bacteriana	39
3.5	Aspectos clínicos e diagnóstico das ITU	42
4	MÉTODO	44
5	RESULTADOS	46
	CONCLUSÃO	65
	REFERÊNCIAS	66

1 INTRODUÇÃO

A infecção do trato urinário (ITU) é um conjunto de alterações nosológicas decorrentes da reação inflamatória nas células do trato urinário, consequente à invasão por microrganismos diversos, geralmente bactérias. É a patologia com maior incidência no trato urinário, também é a infecção de maior incidência no ser humano após as infecções respiratórias, encontrada tanto em ambiente hospitalar como comunitário (FOXMAN, 2014).

A ITU evolui se não tratada precocemente, com danos variáveis ao paciente, com o aumento da hospitalização, aumento dos custos diretos, nefropatia crônica e mesmo comprometimento da vida. Estima-se que ela é responsável por 150 milhões de casos clínicos com grande número de internações registradas por ano em todo o mundo (ABEJEW; DENBOBA; MEKONNEN, 2014; FLORES-MIRELES *et al.*, 2015; REIS *et al.*, 2016; SOLA MORENA; RODRÍGUEZ SAMPER; MONTEAGUDO MARTÍNEZ, 2017; ZALEWSKA-PÍATEK; PIATEK, 2019).

Para tratar as ITU, erradicando os patógenos envolvidos no processo infeccioso, o tratamento empírico eficaz deve ser instituído. Ao contrário, a escolha inadequada de antimicrobianos, bem como dosagem e tempo insuficiente de tratamento, pode contribuir para infecções recorrentes, para o desenvolvimento de efeitos adversos no paciente e, sobretudo, alterar a microbiota comensal, produzindo microbiota resistente aos antimicrobianos habitualmente utilizados no tratamento empírico das infecções (HORCAJADA; GARCÍA-PALOMO; FARIÑAS, 2005; AGUINAGA *et al.*, 2018).

A resistência bacteriana aos antimicrobianos é um problema grave e crescente; portanto, é essencial o conhecimento da epidemiologia local sobre os microrganismos, os mecanismos de resistência e multirresistência para indicar a terapia empírica, pois tais mecanismos podem interferir na escolha do antimicrobiano mais adequado para o tratamento empírico das ITU comunitárias (RUPPÉ; WOERTHER; BARBIER, 2015; ZOWAWI *et al.*, 2015).

Infecções por microrganismos resistentes aos antimicrobianos podem ser responsáveis por perda de 50.000 vidas por ano nos EUA e na Europa. Até 2050, existe a previsão de 4,1 milhões de mortes na África e 4,7 milhões na Ásia, a com um custo de US \$ 100 trilhões. Os custos anuais estimados pela Organização

Mundial de Saúde (OMS) com a resistência dos microrganismos aos antimicrobianos são, em torno, de US \$ 1,5 bilhão (SIMLAI *et al.*, 2016) (O'NEILL, 2014).

A terapia antimicrobiana é capaz de eliminar a maioria das infecções bacterianas, no entanto, a resistência aos antimicrobianos é identificada em todo o mundo. Isso torna os tratamentos das infecções bacterianas menos eficazes e de difícil controle (DAVIES; DAVIES, 2010; CHOUDHURY; PANDA; SINGH, 2012; ALI; RAFIQ; RATCLIFF, 2018). O uso prévio de antimicrobianos, o relato de ITU de repetição ou complicada, a hospitalização em decorrência de ITU e o uso de cateteres são também fatores associados com o desenvolvimento de patógenos resistentes (HORCAJADA; GARCÍA-PALOMO; FARIÑAS, 2005; AGUINAGA *et al.*, 2018). A suscetibilidade dos microrganismos aos antibacterianos pode variar consideravelmente na população; assim, uma recomendação específica de tratamento de ITU pode não ser adequada para todos os países ou regiões (GUPTA *et al.*, 2011; MORAES *et al.*, 2014; GOMES *et al.*, 2017).

A demora do início do tratamento das ITU pode agravar os sinais e os sintomas clínicos do paciente, desencadear evolução desfavorável e resulta em falha terapêutica. Ao contrário, o tratamento precoce reduz a taxa de mortalidade e evita sequelas, o que demanda o uso empírico de antimicrobianos (KUMAR; KHAN, 2011; AGUINAGA *et al.*, 2018).

No entanto, a prevalência dos microrganismos na região e na localidade, mostrando quais são os possíveis agentes microbianos envolvidos e seus padrões de resistências, deve ser conhecida pelos prescritores de antimicrobianos antes do início da terapêutica, buscando sucesso na terapia empírica (GUPTA *et al.*, 2011; MORAES *et al.*, 2014). O padrão de resistência dos diversos patógenos responsáveis pelas ITU, frente aos tratamentos empíricos, vem apresentando mudanças constantes, fato que também deve ser considerado no momento da prescrição (GUPTA; TRAITMER, 2013; FOXMAN, 2014; FLORES-MIRELES *et al.*, 2015; AGUINAGA *et al.*, 2018).

Os resultados dos tratamentos empíricos são variáveis e dependentes de fatores diversos. Os estudos de vigilância epidemiológica são úteis para mostrar a realidade local e regional, orientando, assim, as escolhas dos antimicrobianos a serem prescritos empiricamente (GUPTA *et al.*, 2011; LIVERMORE, 2012; ADDAZIO; MORAES, 2015; AGUINAGA *et al.*, 2018). Desse modo, contribuem para controlar o aumento e a disseminação de cepas bacterianas resistentes que

representam, um problema de saúde pública mundial (MORAES *et al.*, 2014; AGUINAGA *et al.*, 2018).

No período gestacional, os episódios recorrentes de ITU são frequentes e podem desencadear resultados adversos para a mãe e para o recém-nascido, incluindo baixo peso e nascimento prematuro (SZWEDA; JÓZWIK, 2016; ZANATA; ROSSINI; JÚNIO, 2017; HEIDAR *et al.*, 2019).

Nas mulheres jovens, o início das atividades sexuais e uso de espermicidas favorecem a colonização de microrganismos na região uretral e vaginal, fator que predispõe à maior incidência de ITU nessa faixa etária (HEIDAR *et al.*, 2019). Na menopausa, pelos efeitos do baixo nível de estrogênio associado à atrofia vaginal e à cistocele, as mulheres estão mais predispostas a adquirir ITU (KLEIN; FLANAGAN, 2016; ESTRADA *et al.*, 2018; HEIDAR *et al.*, 2019).

Em crianças, os fatores desencadeantes das ITU são diferentes e estão relacionados às faixas etárias desses pacientes. Nos primeiros meses de vida, a prevalência de ITU recorrente está associada a alterações congênitas dos rins e do trato urinário em 64% dos casos, condição que necessita de diagnóstico e tratamento precoce, prevenindo, assim, prejuízos à função renal e ao desenvolvimento de cicatrizes nos rins, causas de insuficiência renal crônica, além de prejudicar o crescimento e o desenvolvimento dos lactentes (INGELFINGER; SCHAEFER; KALANTAR-ZADEH, 2016).

A ITU corresponde a uma ampla variedade de condições clínicas que vão desde a presença de bacteriúria assintomática até uma infecção renal grave (BRASIL, 2018). Manifesta-se mais frequentemente sob a forma de uretrite, cistite, nefropatia aguda, prostatite e abscessos intrarrenais e perinefréticos (GUPTA *et al.*, 2011; ABEJEW *et al.*, 2014).

Os microrganismos chegam ao trato urinário ascendendo pela uretra e ureter, pela via hematogênica e linfática e também por contiguidade quando existe coleção infecciosa na cavidade pélvica e abdominal. A via ascendente, a mais frequente, se desenvolve por colonização periuretral de microrganismos originários da microbiota intestinal devido a fatores mecânicos diversos; pela via hematogênica, os microrganismos colonizam o sistema urinário quando ocorrem primariamente infecções da corrente sanguínea, normalmente em pacientes imunodeprimidos; a via linfática é rara a contaminação microbiana do trato urinário por essa via; por contiguidade, ocorre quando existe uma patologia primária formando coleção

infecçiosa na cavidade pélvica e abdominal e essa se estende para o sistema urinário (GUPTA; TRAUTNER, 2013; OLIVEIRA; SANTOS, 2018).

Os patógenos gram-negativos da família *Enterobacteriaceae* são bactérias responsáveis por uma variedade de doenças que acometem o ser humano. Como agente etiológico das ITU, As enterobactérias possuem alta prevalência, são responsáveis por 70 a 80% dessas infecções. Entre os componentes da família *Enterobacteriaceae*, a *Echerichia coli* é o agente etiológico com maior incidência nas ITU, responsável por 48 a 87% das infecções diagnosticadas. Outras *Enterobacteriaceae*, entre elas a *Klebsiela pneumoniae* e a *Proteus mirabilis*, possuem menor incidência como agentes etiológicos dessas infecções (FOXMAN, 2014; MORAES *et al.*, 2014; ADDAZIO; MORAES, 2015; FLORES-MIRELES *et al.*, 2015; BERMÚDEZ *et al.*, 2017; MORENA; SAMPER; MARTÍNEZ, 2017; OLIVEIRA; SANTOS, 2018). Outras espécies de bactérias gram-negativos e gram-positivos são raras como agentes etiológicos dessas infecções (GUPTA *et al.*, 2011).

Infecção comunitária (IC) - é aquela constatada ou em incubação no ato de admissão do paciente, desde que não relacionada com internação anterior no mesmo hospital. (BRASIL, 0998). Ocorrendo episódio de ITU há mais de um mês após o tratamento e alta hospitalar, ela é considerada novo caso de infecção (NOCUA-BAEZ *et al.*, 2017).

Nos últimos anos, a resistência aos antimicrobianos escolhidos para tratamento empírico das ITU de origem comunitária aumentou progressivamente (DAVIES; DAVIES, 2010; REIS *et al.*, 2016; AGUINAGA *et al.*, 2018). Dentre os mecanismos de resistência, a produção de beta-lactamases vem apresentando evolução a partir de 1990, identificando, até 1.000 betalactamases relacionadas à resistência aos antimicrobianos (DAVIES; DAVIES, 2010). Estudos demonstram a resistência da *E. coli* à sulfametoxazol+trimetropim, à ampicilina e à cefalotina, bem como alta sensibilidade à nitrofurantoína, amicacina e cefoxitina (AGUINAGA *et al.*, 2018; CASTRILLÓN *et al.*, 2019).

Em crianças lactentes com idade inferior a 3 meses, as infecções comunitárias por *E. coli* são menos prevalentes. Outros microrganismos como *K. pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Serratia marcescens* e *Proteus mirabilis* possuem maior prevalência de ITU nesta faixa etária, com incidência maior no sexo masculino (LO *et al.*, 2013; ALVES; EDELWEISS; BOTELHO, 2016).

Proteus mirabilis é um importante patógeno das ITU no sexo masculino, responsável por 24% das infecções em meninos. Esse fato é importante, considerando que sua sensibilidade antimicrobiana pode ser diferente da encontrada para *Escherichia coli* (LO *et al.*, 2013; ALVES; EDELWEISS; BOTELHO, 2016).

K. pneumoniae é um microrganismo amplamente relacionado com a etiologia das ITU de pacientes que tiveram acidente raquimedular e desenvolveram bexiga neurogênica (LIN *et al.*, 2014). Ele habita o trato respiratório de 10% de pessoas saudáveis. Encontrada também no solo, na água e no intestino grosso, nesse ambiente pode inibir o desenvolvimento de outras bactérias (LEVISON, 2011). Possui cápsula espessa, conferindo aspecto mucóide às suas colônias. Desenvolve infecção com maior frequência também em pacientes com idade avançada, em portadores de doenças respiratórias crônicas, em diabéticos e alcoolatras, dispõe de variados fatores de virulência que podem não ser reconhecidos pelo sistema imune (TORTORA; FUNKE; CASE, 2010).

A prevalência dos agentes causadores de ITU é semelhante nas diversas partes do mundo. No entanto, variações podem ocorrer na sensibilidade desses agentes aos antimicrobianos, fato que, além de outros fatores, tem relação estreita com o uso prévio de antimicrobianos pela população de cada região (ALVES; EDELWEISS; BOTELHO, 2016).

Desse modo, a escolha do melhor esquema para terapia empírica antimicrobiana para ITU é assunto controverso, pois deve considerar sexo, idade, localidade, o uso de cateteres urinários, a hospitalização, o uso prévio de antimicrobianos, se o quadro clínico é de cistite ou pielonefrite e, sobretudo, requer conhecimento dos principais agentes etiológicos envolvidos e qual é o perfil de resistência local aos antimicrobianos (GUPTA *et al.*, 2011; ALVES; EDELWEISS; BOTELHO, 2016; FRIERI; KUMAR; BOUTIN, 2017; AGUINAGA *et al.*, 2018).

No Brasil, os padrões de resistência aos antimicrobianos, habitualmente usados no tratamento das ITU de origem comunitária, são pouco estudados, quando comparados com a ITU adquirida no ambiente hospitalar (SATO, *et al.*, 2005)

O desafio atual é monitorar os agentes causadores das ITU de origem comunitária, quanto ao desenvolvimento de resistências aos antimicrobianos de primeira e segunda escolha para tratar essas infecções.

Bactérias resistentes e multiresistentes representam um desafio para o tratamento das ITU de origem comunitária. Esses tratamentos devem estar

orientados por estudos epidemiológicos periódicos, comprometidos a mostrar, em regiões específicas, a realidade local sobre a microflora responsável pelas ITU, suas resistências e sensibilidades aos diversos antimicrobianos disponíveis (FRIERI; KUMAR; BOUTIN, 2017; AGUINAGA *et al.*, 2018). Assim, a terapêutica empírica seria mais efetiva e, para além desse benefício, reduziria o uso de drogas de maior custo e talvez com maior potencialidade de desenvolver resistências ou outros efeitos adversos, com repercussão também no número de internações, na taxa de morbidade e mortalidade (FRIERI; KUMAR; BOUTIN, 2017; AGUINAGA *et al.*, 2018).

Neste contexto apresentado, surgiu o seguinte questionamento: as bactérias *E. coli*, *K. pneumoniae* e *Proteus mirabilis*, como agentes causadores das ITU de origem comunitária, apresentam mudanças nas suas susceptibilidades aos antimicrobianos de primeira e segunda escolha indicados para tratar essas infecções?

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo Geral

Analisar o padrão de resistência e seu crescimento em *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus mirabilis* aos antimicrobianos de primeira e segunda escolha, para tratamento de ITU de origem comunitária.

2.2 Objetivos Específicos

- Avaliar o perfil de resistência dos microrganismos *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus mirabilis* aos antimicrobianos comumente usados no tratamento das infecções urinárias de origem comunitária.
- Avaliar a variação de resistência aos antimicrobianos de primeira e segunda escolha para tratamento de ITU de origem comunitária.

3 REVISÃO DA LITERATURA

Este capítulo visa realizar uma revisão de literatura sobre os estudos referentes aos microrganismos *E. coli*, *K. pneumoniae* e *P. mirabilis*, que atuam como agentes causadores das ITU de origem comunitária, para que se possa compreender os fatores de patogenidade das referidas bactérias. Busca-se tratar, inicialmente, das características desses microrganismos. Na sequência, são apresentados os estudos sobre a epidemiologia das ITU de origem comunitária, no mundo e no Brasil, bem como as pesquisas que tratam da resistência da *E. coli*, *K. pneumoniae* e *Proteus mirabilis* aos antimicrobianos.

Foi realizada abordagem sobre a resistência bacteriana e como ela se desenvolve, com ênfase nas enzimas beta-lactamase clássica, beta-lactamase de espectro ampliado e metalo beta-lactamase. Mostrou-se o uso dos antimicrobianos e seus impactos na resistência dos microrganismos, fazendo uma correlação dessa resistência com a saúde pública, com fatores econômicos, com a demanda nos serviços de saúde e mortalidade, sugerindo sua abordagem mediante esforços integrados entre diversos profissionais, pois se considera que seu controle é multifatorial. Por fim, o capítulo descreve a ITU, seu conceito, o mecanismo de defesa do hospedeiro, a classificação e o quadro clínico de acordo com a idade do paciente acometido, enfatizando a importância do manejo clínico associado aos exames complementares de Elementos Anormais do Sedimento EAS e urocultura.

3.1 Microrganismos

A família *Enterobacteriaceae* é composta por bacilos gram-negativos cujas células apresentam membrana citoplasmática, espaço periplasmático, peptidoglicano ou mureína e membrana externa. A maioria apresenta filamento flagelar chamado de antígeno H, é formado no citoplasma e muitas possuem cápsulas ou estrutura tipo capsular, conhecidas como antígenos K. A membrana externa contém o lipopolissacarídeo com o antígeno “O”, além de porinas e frimbrias de diferentes tipagens. Seu cromossoma é único e de formato circular; muitos isolados são capazes de transportar plasmídeos (TORTORA; FUNKE; CASE, 2010).

Essa família possui aproximadamente 30 gêneros que são formados por mais de 100 espécies com importância fundamental na etiologia das ITU (TORTORA;

FUNKE; CASE, 2012). Esses microrganismos são encontrados amplamente em ambiente natural, porém, a maioria deles habita e coloniza o trato gastrointestinal; sobretudo, o intestino grosso de seres humanos e outros animais, como constituintes da microbiota normal ou como agentes causadores de infecção (LEVINSON, 2011). São anaeróbios facultativos, oxidase-negativos e reduzem nitrato a nitrito (TORTORA; FUNKE; CASE, 2012).

Todos os membros da família *Enterobacteriaceae* apresentam endotoxina em suas paredes celulares. Alguns, entre eles a *E. coli*, secretam exotoxinas denominadas enterotoxinas, responsáveis por provocar diarreia (LEVINSON, 2011).

Entre as enterobactérias, existem três microrganismos de relevância na etiologia das ITU, a *E. coli*, a *K. pneumoniae* e a *P. mirabilis*, sendo a *E. coli* encontrada na maioria das vezes (REIS *et al.*, 2016).

3.1.1 *Escherichia coli*

É uma bactéria bacilar, aeróbia e anaeróbia facultativa, gram-negativa, que dispõe de flagelos em volta da sua célula e de fimbrias que permitem a sua fixação no hospedeiro. Possui alta mobilidade e maior percentagem na composição da microbiota intestinal, sobretudo do intestino grosso do homem e de outros animais, onde vive em comensalismo. No entanto, este microrganismo pode colonizar outros sítios; podem ser responsáveis por infecções diversas, sobretudo, as relacionadas ao trato urinário e digestivo (LEVISON, 2011).

Predominam na etiologia das ITU por meio de suas cepas uropatogênicas, sendo responsáveis pela maioria dessas infecções; elas desencadeiam desde quadro clínico assintomático, no caso das bacteriúrias assintomáticas, até os mais complexos, como sepsis e pielonefrite crônica (LEVINSON, 2011; BERMÚDEZ; SOLÍS; JIMÉNEZ, 2017; SPAULDING, 2017).

3.1.2 *Klebsiella pneumoniae*

Assim como a *E. coli*, *K. pneumoniae* é também bacilar, aeróbia e anaeróbia facultativa (TORTORA; FUNKE; CASE, 2010). Ela é encontrada frequentemente nas fezes e nasofaringe de indivíduos saudáveis normais (PATRICK *et al.*, 2009). Não dispõe de mobilidade e utiliza do ferro para promover seu crescimento (LIN *et al.*,

2014). Possui várias espécies; porém, as espécies *K. oxytoca* e *K. pneumoniae* estão mais associadas às infecções em seres humanos. A espécie *pneumoniae* apresenta três subespécies, *pneumoniae*, *rhinoscleoromatis* e *ozonae* (PATRICK *et al.*, 2009).

No intestino dos hospedeiros, onde habitualmente são encontradas constituindo sua microflora, são capazes de produzir toxinas proteicas, denominadas bacteriocinas, com capacidade de inibir e eliminar outras bactérias que habitam o intestino. Sua cápsula polissacarídica é espessa e dificulta ou mesmo impede que ela sofra ingestão pelos fagócitos; seus antígenos somáticos impedem o reconhecimento por anticorpos do hospedeiro (MCANINCH; LUE, 2013). Como agente etiológico das ITU, ela é frequente nas infecções de pacientes com lesão raquimedular, portadores de bexiga neurogênica, provocando infecções recorrentes em muitos desses pacientes (LIN *et al.*, 2014).

3.1.3 *Proteus mirabilis*

O gênero *Proteus* é formado por várias espécies, *P. vulgaris*, *P. mirabilis* e *P. penneri*. Dentre essas, *P. mirabilis* é responsável pela maioria 90% das infecções desenvolvidas por esse gênero em seres humanos (POLETO; REIS, 2005; KWIECINSKA-PIROG *et al.*, 2014; CHAKROBORTY *et al.*, 2015).

Possui forma de bastonete; no entanto, tem capacidade de assumir dimorfismo e nessa condição pode alterar sua morfologia de “células nadadoras”, mais curtas, para “células *swarmer*”, mais alongadas. Dispõe de alta capacidade motora e produz grande quantidade de urease (POLETO; REIS, 2005). Está amplamente distribuído no meio ambiente, em matéria orgânica, no solo e na água, mas também habita o organismo do homem e de outros mamíferos. No meio ambiente, auxilia na decomposição da matéria orgânica (DRZEWIECKA; SIDORCZYK, 2005; KWIECINSKA-PIROG *et al.*, 2014).

Como agente patogênico é oportunista típico, contribui para infecções em hospedeiros imunodeprimidos, produzindo infecções prolongadas e de difícil tratamento (DRZEWIECKA; SIDORCZYK, 2005). É menos frequente que a *E. coli* e a *K. pneumoniae*, na etiologia das ITU; no entanto, infectam, com frequência, pacientes portadores de alguma anormalidade funcional ou anatômica do trato urinário, portadores de litíase urinária e os que se submeteram a instrumentação

uretral ou estão em uso de cateter, bem como aqueles que foram submetidos a procedimentos cirúrgicos envolvendo o sistema urinário, com reincidência frequente nesse grupo de pessoas (DRZEWIECKA; SIDORCZYK, 2005; POLETO; REIS, 2005; CHAKROBORTY *et al.*, 2015).

Podem ainda estar associados a infecções do trato respiratório e com feridas produzidas por queimaduras, também em processos infecciosos ligados ao trato digestivo, faringe, ossos, olhos, ouvido, nariz, pele, artrite e meningite.

3.1.4 Fatores de patogenidade da *E. coli*, *K. pneumoniae* e *P. mirabilis*

Esses microrganismos migram do intestino humano para a região perineal, colonizam a região periuretral ou a vagina e, subsequentemente, podem ascender pela uretra, atingindo as estruturas proximais do trato urinário, onde podem desenvolver infecção. Essa é a principal forma desses microrganismos atingirem o trato urinário e desenvolver ITU, manifestada principalmente sob a forma de uretrite, cistite, prostatite e pielonefrite. Em menor frequência, atingem o trato urinário, utilizando a via hematogênica, linfática e também por contaminação direta quando existe abscesso na cavidade abdominal ou pélvica (BERMÚDEZ; SOLÍS; JIMÉNEZ, 2017; SPAULDING, 2017).

Os microrganismos *E. coli*, *K. pneumoniae* e *P. mirabilis*, assim como outras bactérias gram-negativas (BGN), possuem membrana externa com bicamada lipídica, lipoproteínas, polissacarídeos e fosfolipídios. São dotados de fimbrias que facilitam suas fixações aos receptores celulares dos hospedeiros (POLETO; REIS, 2005).

Para desencadear o processo infeccioso, os microrganismos aderem às superfícies mucosas dos hospedeiros. A capacidade adesiva das *Enterobacteriaceae* é mediada por diferentes tipos de pili, também denominados fimbrias. Pili ou fimbrias são filamentos globulares proteicos, possuindo entre outras funções a capacidade de aglutinar eritrócitos (PODSCHUN; ULLMANN, 1998). As fimbrias tipo I e tipo P são as mais comumente encontradas em cepas de microrganismos uropatogênicos (NAJAR; SALDANHA; BANDAY, 2009; SPAULDING *et al.*, 2017). Suas fixações às células uroepiteliais desencadeiam vários eventos na mucosa endotelial, entre eles a secreção de interleucina-6 e interleucina-8; estimula

ainda descamação das células epiteliais e induz apoptose (CARROLL; HOBDEN, 2016).

Importante fator de virulência desses microrganismos, sobretudo do *Proteus mirabilis*, é a capacidade que possuem de formar biofilmes que lhes conferem proteção das influências ambientais desfavoráveis, das respostas imunológicas do hospedeiro, dificultando, desse modo, a fagocitose, as opsonizações, a quimiotaxia e a ação dos antimicrobianos (BARTOSZEWICZ; RYGIEL, 2006; KOLWZAN, 2011).

Um biofilme é um conjunto de células microbianas associadas à superfície que é encerrado em uma matriz extracelular de substância polimérica. (DONLAN, 2002). Essa estrutura dificulta a erradicação desses microrganismos pelos agentes antimicrobianos que, organizados, passam a ser considerados formas de adaptações para manterem-se no hospedeiro, necessitando diferentes abordagens para erradicar essa comunidade microbiana (HENRIQUES; VASCONCELOS; CERCA, 2013; BANDEIRA *et al.*, 2017).

Biofilmes são formados sobre diferentes dispositivos, como cateteres, próteses ortopédicas, assim como sobre tecidos biológicos e podem adquirir texturas mineralizadas, com cristais de magnésio, fosfato de amônia e apatita. Tornando estruturas rígidas, os biofilmes podem bloquear o fluxo urinário da bexiga, bem como provocar episódios de bacteriúria (JACOBSEN; SHIRTLIFF, 2011). As cápsulas, dispostas em forma de feixes fibrosos, cobrem toda a superfície bacteriana, dando-lhe proteção contra fagocitose e fatores bactericidas, além de bloquear a diferenciação e a função de macrófagos (MCANINCH; LUE, 2013).

Os antígenos capsulares, denominados antígeno K, são compostos por polissacarídeos complexos e, de acordo com a organização dos açúcares, podem ser classificados em até 77 tipos sorológicos diferentes (MCANINCH; LUE, 2013). A maioria das *Enterobacteriaceas*, entre elas a *E. coli*, *K. pneumoniae* e *P. mirabilis*, vem adquirindo enzimas beta-lactamases responsáveis pela resistência à maioria dos antimicrobianos beta-lactâmicos (LIVERMORE, 2012). Outro importante fator de patogenicidade é a liberação da exotoxina formada pelo lipopolissacarídeo, responsável por intensa resposta inflamatória que pode evoluir para a síndrome do choque séptico (CARROLL; HOBDEN, 2016; ESTRADA *et al.*, 2018).

A resposta imunológica inata dos hospedeiros, ativada por estímulos diversos como doenças infecciosas, condições que desencadeiam estresse, além de outros fatores, é mediada por ação hormonal. Durante o processo infeccioso, essa resposta

imunológica é demonstrada pela elevação dos níveis de produção de citocinas pró-inflamatórias como interleucina-1 beta, interleucina-2, interleucina-6, quimiocinas e fator de necrose tumoral alfa, secretadas ao nível do tecido lesionado, bem como por células inatas, entre elas macrófagos e mastócitos, que passam a recrutar e direcionar monócitos e neutrófilos para a área afetada, buscando destruir o agente invasor e, ao mesmo tempo, recuperar os danos teciduais decorrentes (BARTON, 2008).

O estradiol, a progesterona e os andrógenos desempenham papel importante durante a resposta imunológica inata às infecções (KLEIN; FLANAGAN, 2016). A injúria tecidual também desencadeia estímulo ao nível do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal; em consequência, aumenta a liberação do hormônio liberador de corticotrofina no hipotálamo, que passa a atuar na glândula pituitária, estimulando a liberação de corticotrofina; esta age na suprarenal e aumenta a produção de glicocorticóides. O estresse também aumenta a produção de catecolaminas pelo sistema nervoso simpático. Glicocorticóides e catecolaminas exercem funções imunorreguladoras e passam a reduzir a resposta inflamatória, desencadeada pelo processo infeccioso (CALCAGNI; ELENKOV, 2006; ESTRADA *et al.*, 2018).

O estradiol, sobretudo o 17-beta-estradiol, possui função anti-inflamatória. A transição para menopausa, caracterizada por níveis decrescentes de estradiol, aumenta a susceptibilidade a doenças infecciosas, contribuindo, dessa forma, para a maior incidência de ITU nas mulheres menopausadas (KLEIN; FLANAGAN, 2016; ESTRADA *et al.*, 2018). O estrogênio favorece a proliferação de lactobacilos no epitélio vaginal, em consequência, produz aumento da concentração de glicogênio nessas células. O glicogênio favorece a síntese de ácido láctico pelos lactobacilos, o que leva a manutenção reduzida do pH, inadequado à proliferação bacteriana. Da mesma forma, o epitélio do trato urinário também sofre influências do estrogênio e suas células passam a oferecer proteção às infecções (ESTRADA *et al.*, 2018).

3.2 Epidemiologia das ITU de origem comunitária

As ITU são demandas frequentes nos ambulatórios de assistência à saúde e, também, no ambiente hospitalar; elas incidem em todas as idades; mulheres apresentam risco maior de adquirir ITU que os homens em decorrência de variações hormonais e do seu aspecto anatômico (GUPTA *et al.*, 2011; TANDOGDU;

WAGENLEHNER, 2016; ESTRADA *et al.*, 2018; ARTERO *et al.*, 2019). A idade avançada é fator de maior risco para ITU, em decorrência do idoso já possuir outras comorbidades ou pode estar associada ao uso de cateter, podendo desencadear, com maior frequência, infecções da corrente sanguínea nesse grupo de pessoas (GUPTA; TRAUTNER, 2013; FLORES-MIRELES *et al.*, 2015). Na comunidade, as ITU são a segunda infecção mais comum e são a terceira mais frequente no ambiente hospitalar; nesse ambiente, elas representam maior fator de risco aos pacientes, no entanto, o espectro bacteriano das ITU de origem comunitária e hospitalar é semelhante (TANDOGDU; WAGENLEHNER, 2016; ARTERO *et al.*, 2019).

3.2.1 Bacteriúria assintomática

A bacteriúria assintomática (BA) é definida, laboratorialmente, com duas amostras de urina colhidas de jato médio, mostrando crescimento bacteriano maior ou igual a 105 UFC/mL em mulheres assintomáticas; em homens são suficientes apenas uma amostra com crescimento maior ou igual a 105 ufc/ml (BONKAT *et al.*, 2019). A BA é encontrada em 1 a 5% das mulheres híginas no período de pré-menopausa; a incidência aumenta para 4 a 19% em homens e mulheres idosos; em diabéticos, a incidência é de 0,7 a 27%; na gravidez é de 2 a 10%; 15 a 50% em pacientes que se encontram institucionalizados e 23 a 89% em pacientes com lesão medular (BONKAT *et al.*, 2019).

Estudos realizados entre os anos 1960 e 1980 mostram efeitos benéficos do tratamento da BA em mulheres grávidas. No entanto, considerando que os protocolos e a acessibilidade das mulheres grávidas aos serviços de saúde têm mudado nos últimos anos, a qualidade de evidência para recomendar o tratamento dessa modalidade de colonização microbiana nos tempos hodiernos é baixa (KAZEMIER *et al.*, 2015). A bacteriúria assintomática não necessita tratamento, porém pacientes grávidas, transplantados de rim, crianças com reflxo vesicoureteral, pacientes com cálculos infectados e pacientes submetidos a cirurgias urológicas, deverão ser avaliados para possível tratamento (BRASIL; ANVISA, 2017). x

No gênero masculino jovem, a BA é rara e, quando diagnosticada, na maioria das vezes, está acompanhada por outra patologia de base, sendo a mais frequente a prostatite bacteriana crônica (BONKAT *et al.*, 2019). Os microrganismos

responsáveis pela bacteriúria assintomática são de igual espécie aos encontrados em outros tipos de ITU (BONKAT *et al.*, 2019).

3.2.2 Epidemiologia das ITU de origem comunitária no mundo

As ITU possuem grande incidência na população humana, no entanto, acometem mais as mulheres do que os homens. Estima-se que 40% das mulheres sofram de ITU pelo menos uma vez na vida e 11% delas, com idade entre 18 e 20 anos, desenvolvam um episódio de ITU por ano (FOXMAN, 2014). Como consequência dessas infecções, mais de 30% das mulheres são submetidas à terapia antimicrobiana antes dos 24 anos de idade (FOXMAN, 2014) e 20% a 40% das que foram afetadas apresentam infecções recorrentes e tratamentos repetidos, contribuindo para que haja a seleção de bactérias com diferentes padrões de resistência (TERLIZZI *et al.*, 2017).

Dados epidemiológicos mundiais mostram que em torno de 150 milhões de pessoas são diagnosticadas anualmente como infecções primárias ou recorrentes. Isso provoca maior número de atendimentos, exames laboratoriais e de imagem, procedimentos e internações, que resultam em maiores gastos econômicos com repercussão na economia mundial (STAMM; NORRBY, 2001; MENDO *et al.*, 2008; CASSINI *et al.*, 2016; OLIVEIRA; SANTOS, 2018).

Nos Estados Unidos, em 2007, as ITU foram motivos para 10,5 milhões de consultas e motivaram 94.500 internações, representando em torno de 21,3% das infecções relacionadas ao atendimento em emergência (FOXMAN, 2014). Na Itália, um estudo mostrou que 450.000 pacientes atendidos em serviços hospitalares, 2,4% tinham algum tipo de ITU (GALATTI *et al.*, 2006).

A prevalência de ITU comunitária é da ordem de 0,7% na população mundial que estão relacionadas com diabetes e início de atividade sexual, os quais são fatores associados a risco maior de adquirir essa infecção (TANDOGDU; WAGENLEHNER, 2016). A idade também é outro fator que influencia na incidência das ITU. Os adolescentes são menos acometidos (1,9%) e nos idosos a incidência é maior (38,6%) (ABEJEW *et al.*, 2014; MELLO *et al.*, 2017). São mais comuns nessa faixa etária em decorrência dos aspectos físicos, alterações imunológicas, incontinência urinária, doenças neurológicas e necessidade do uso de fraldas (ABEJEW *et al.*, 2014; MELLO *et al.*, 2017).

Em pacientes geriátricos do sexo masculino, hipertrofia e neoplasia prostática produzem obstrução e formação de urina residual, quando, na maioria das vezes, esses pacientes passam a usar cateteres, fator que também predispõem às ITU (ABEJEW *et al.*, 2014; MELLO *et al.*, 2017). Nas mulheres idosas, além do aspecto anatômico, a diminuição do estrogênio desenvolve ressecamento da mucosa e aumento do pH vaginal, favorecendo a proliferação e a migração de microrganismos desse ambiente para o trato urinário, com o desenvolvimento de ITU (ABEJEW *et al.*, 2014; BERMUDEZ; SOLIS; JIMENEZ, 2017; ESTRADA *et al.*, 2018).

E. coli é o patógeno mais associado na etiologia das ITU, acompanhada pela *K. pneumoniae* e *P. mirabilis*, com algumas variações de incidência conforme o país ou região estudada (FOXMAN, 2014; MORAES *et al.*, 2014). A taxa de incidência e de resistência dos microrganismos implicados na etiologia das ITU sofrem influências do ambiente e da localização geográfica. No ambiente hospitalar, a incidência de ITU é maior, atingindo 12,2%, 19,6% e 24%, respectivamente nos Estados Unidos, na Europa e em outros países em desenvolvimento. A resistência aos antimicrobianos em ambiente hospitalar e comunitário, bem como, os patógenos são diferentes em cada região geográfica (TANDOGDU; WAGENLEHNER, 2016).

A incidência de ITU é maior na mulher adulta que no homem; no entanto, de maneira inversa, a ITU é mais persistente e associada a maior morbidade no sexo masculino adulto, entre as mulheres está associada com uretra de menor comprimento na mulher, mas também por variações hormonais nas várias fases da vida (SCHARFF *et al.*, 2019; HEIDAR *et al.*, 2019).

Bebês do sexo masculino tem maior incidência de ITU em relação aos do sexo feminino, período em que essa infecção se associa com malformações do trato urinário, enquanto que, no outro extremo da vida, em indivíduos acima de 65 anos, a incidência de ITU é semelhante entre homens (11%) e mulheres (14%) (RUBEN *et al.*, 1995;). Nessa faixa etária, as ITU estão associadas a outras patologias, entre elas a Esclerose Múltipla, a Doença de Parkinson, o Diabetes e as doenças que produzem alterações imunológicas (HARPER; FOWLIS, 2007; INGERSOLL, 2017; SCHARFF *et al.*, 2019).

As gestantes portadoras de BA sem tratamento, 40% delas evoluem para ITU sintomáticas sendo que aproximadamente 30% delas desenvolvem formas mais graves da doença (GUBERMAN; GREENSPON; GOODWIN, 2007; SMAILL; VAZQUEZ, 2007). As ITU, durante a gravidez, constituem fator que se associa à

prematuridade, ao baixo peso e a maior mortalidade perinatal, bem como à morbidade e à mortalidade materna (ZANATTA; ROSSINI; TRAPANI JÚNIOR, 2017).

No continente europeu, no Distrito de Coimbra, Portugal, em 2019, foi realizado um trabalho epidemiológico com 7.134 uroculturas relativas a pacientes de origem comunitária e a incidência foi de 83,4% no sexo feminino e 16,6% no masculino. Os germes mais encontrados foram *E. coli* (63,9%), seguida da *K. pneumoniae* (10,1%), *P. mirabilis* (6,4%), *E. faecalis* (3,3%) e *Pseudomonas aeruginosa* (3,0%); a incidência maior de uroculturas positivas foi encontrada no grupo acima de 56 anos de idade (69,8%). A sensibilidade aos antimicrobianos foi de 83,5% para a fosfomicina e de 80,5% para a gentamicina. Para o sexo feminino, a fosfomicina e a gentamicina apresentaram sensibilidades semelhantes, 89,9% e 86,1%, respectivamente. Entre os grupos etários, a maior suscetibilidade foi para os que tinham idade entre 16 e 35 anos, exceto para a nitrofurantoína e cotrimoxazol, para os quais a sensibilidade maior foi na idade entre 35 e 55 anos; a partir dessa faixa etária, houve redução da sensibilidade com o aumento da idade e acima dos 75 anos foi observada as maiores resistências (CURTO; ROSENDO; SANTIAGO, 2019).

Nesse estudo, a *E. coli* foi sensível à nitrofurantoína (97,9%), fosfomicina (96,4%), gentamicina (91,7%), cefepima (89%), cefotaxima (88,7%), ceftazidima (88,4%), cotrimoxazol (76,7) e teve menor sensibilidade à ampicilina (63,8%) e à ciprofloxacina (76,7%); a *K. pneumoniae* apresentou sensibilidade maior ao imipenem (88,9%) e menor que 70% à cefotaxima (69,6%), cotrimoxazol (69,6%), cefepima (68,1%), ceftazidima (66,6%), cefuroxima acetil (66%), ciprofloxacina (60,3%), nitrofurantoína (50,7%), norfloxacina (57%), a menor sensibilidade foi para a ampicilina (0,2%); o *P. mirabilis* foi sensível ao ertapenem (98,4%), cefotaxime (92%), cefepima (91,8%), ceftazidime (91%), sua sensibilidade menor foi à ampicilina (55,7%) e à nitrofurantoína (0,3%) (CURTO; ROSENDO; SANTIAGO, 2019).

Um trabalho sueco, publicado em 2019, mostrou que a resistência da *E. coli*, ao trimetropin aumentou de 17,5% para 22% entre 2007 e 2016 e a resistência à ciprofloxacina aumentou de 7,5% para quase 10% no período entre 2012 e 2016. A frequência de resistência ao cefadroxil aumentou de 3,5% para 5% entre 2007 e

2016. As taxas de resistência para mecillina e nitrofurantoína foram continuamente baixas, 5% e 1% respectivamente (ISBERG *et al.*, 2019).

Um trabalho espanhol, realizado entre 2014-2016, publicado em 2018, estudou 212.632 uroculturas de origem comunitárias com 21,6% de positividade. *E. coli*, tanto no conjunto da população estudada como nos grupos considerando o sexo, foi o microrganismo mais frequente (60,8%), seguida por *Enterococcus faecalis* (11,1%), *Klebsiella pneumoniae* (6,8%), *Proteus mirabilis* (4,5%), outros microrganismos (21,3%). A *E. coli* teve sensibilidade à nitrofurantoína (97,4%), fosfomicina (96,5%), amoxicilina-ácido clavulânico (83,8%), trimetoprim-sulfametoxazol (68,3%), quinolonas (63,4%) e à amoxicilina (41,9%). Esse estudo mostrou que a sensibilidade ponderada da fosfomicina foi de 83,4% em homens menores de 15 anos, 89,4% em mulheres menores de 15 anos e 81,9% em mulheres entre 15 e 65 anos; a nitrofurantoína foi sensível em 86,7% das mulheres menores de 15 anos e em 82,2% em mulheres entre 15 e 65 anos. Nesse trabalho, comparando com outro publicado previamente, também foi observada a redução da sensibilidade da *E. coli* à amoxicilina-ácido clavulânico de 89,2% para 83,8%, da cefuroxima de 95,9% para 88,2% e da norfloxacino de 83,6% para 63,4% (AGUINAGA *et al.*, 2018).

Um estudo a nível comunitário, realizado na Argentina e publicado em 2017, analisou 138 uroculturas positivas de mulheres premenopausadas, não grávidas, com idade média de 28 anos, com diagnóstico clínico de cistite (97%) e pielonefrite (3%). A frequência dos microrganismos encontrados foi: *E. coli* (70%), *Staphylococcus saprophyticus* (17%), *Proteus* spp. (7%), *Klebsiella* spp. (4%), *Enterococcus* spp. (0,7%) e *P. aeruginosa* (0,7%). Foi encontrada resistência à ampicilina-sulbactam (37%), à cefalexina (28%), à trimetoprima/ sulfametoxazol (22%), à nitrofurantoína (12%), à gentamicina (7%) e à ciprofloxacina (5%). A frequência de resistência à ampicilina-sulbactam, ao sulfametoxazol-trimetoprima e à cefalexina foi maior em relação a outros estudos previamente publicados naquele País (BERTONI *et al.*, 2017).

A resistência das *E. coli* uropatogênicas (UPEC) aos diversos antimicrobianos é diferente nos diversos países e está relacionada ao seu grau de desenvolvimento. Desse modo, esse microrganismo apresentou resistência à Amoxicilina-Clavulonato nos Estados Unidos entre 3,1 e 40%, Alemanha (5,3%), Polônia (13,9%), Inglaterra (30%), França (37,6%), Nepal (48%), Paquistão (71%) e Jordânia (83%); á

ciprofloxacina apresentou resistência nos EUA (5,1 – 12,1%), na Bélgica (12,9%), Alemanha (10,5 – 17,3%), Suíça (17,4%), Inglaterra (20,4%), França (24,8%), Espanha (39,8%), Jordânia (55,5%), Mongólia (58,1%), Paquistão (60,8%), Nepal (64,6%) e Etiópia (85,5%); sulfametoxazol-trimetropim teve resistência na Bélgica (14,6%), nos EUA (17,4%), na Alemanha (18,4%), Polônia (21,4%), Suíça (24,5%), Espanha (30,9%), França (37,1%), no Irã (54%), México (66%), na Etiópia (68,5%), Mongólia (70,9%), Jordânia (73,1%) e no Paquistão (82%) (YAMAJI *et al.*, 2018).

A nitrofurantoína mostra-se com alta atividade no tratamento das UPEC. Relatórios dos períodos de 2003 a 2012 indicam que a resistência da UPEC à nitrofurantoína aumentou de 0,7% para 0,9%; as taxas de resistência na Alemanha, Bélgica e Espanha, no período de 2013 a 2014, foram inferiores a 1,5% (KRESKEN *et al.*, 2016). Na Romênia, Polônia e França cepas de UPEC isoladas de pacientes ambulatoriais e hospitalizados variaram de 3% a 8% (KOT *et al.*, 2016; LAVIGNE *et al.*, 2016; CIONTEA *et al.*, 2018). A nitrofurantoína também mostrou atividade em 95% das cepas de *E. coli* nas clínicas urológicas da Holanda (VAN DER DONK *et al.*, 2012). Em pacientes internados e ambulatoriais da Bósnia e Herzegovina, 8,23% das cepas isoladas de UPEC mostraram-se resistentes à nitrofurantoína (ABDUZAIMOVIC *et al.*, 2016).

A fosfomicina possui atividade contra várias espécies de *Enterobacteriaceas*. Estudo comparativo abordando a susceptibilidade de UPEC à fosfomicina, realizado na Alemanha, Bélgica e Espanha, mostrou que menos de 1,5% dos isolados apresentou resistência a esse antimicrobiano (KRESKEN *et al.*, 2016).

Estudo comparativo realizado nos EUA, em 2018, mostrou que as frequências de resistência ao sulfametoxazol-trimetropim em cepas de UPEC de pacientes ambulatoriais entre os anos de 1999 - 2000 e entre 2016 - 2017 não tiveram mudanças significativas, com aumento de 16,9% para 17,1%. (YAMAJI *et al.*, 2018) Ao contrário desse resultado, recentemente, passou a haver crescente resistência em muitos países a esse antimicrobiano, ultrapassando os níveis aceitos de 20%, contraindicando seu uso nos tratamentos empíricos (BARTOLETTI *et al.*, 2016). Na Suíça, entre 2012 e 2015, foi descrita alta taxa de resistência ao sulfametoxazol-trimetropim (24,5%) (ERB *et al.*, 2018). Também em outros países europeus (Bélgica, Alemanha, Polônia, Suíça, França, Espanha, Bósnia e Herzegovina e Romênia) a resistência variou entre 14,6% e 60% (ABDUZAIMOVIC *et al.*, 2016;

KOT *et al.*, 2016; KRESKEN *et al.*, 2016; LAVIGNE *et al.*, 2016; ERB *et al.*, 2018; HITZENBICHLER *et al.*, 2018).

Na Índia, em 2013, o sulfametoxazol-trimetropim teve taxa de resistência de 52% às UPEC, essa taxa aumentou para 59,6% em 2017 (PRASADA *et al.*, 2019). Taxa de resistência semelhante para sulfametoxazol-trimetropim foi observada no Brasil (50,6%) (CUNHA *et al.*, 2016).

As taxas de resistência ao sulfametoxazol-trimetropim variaram de 72,7% no México a 82% no Paquistão (ALI *et al.*, 2016; RAMÍREZ-CASTILLO *et al.*, 2018). Alta resistência a esse quimioterápico também foi registrada no Irã (54%), na Etiópia (68,5%), Mongólia (70,9%) e Jordânia (73,1%) (MUNKHDELGER *et al.*, 2017; DADI *et al.*, 2018; RAEISPOUR; RANJBAR, 2018; SHAKHATREH *et al.*, 2018).

O crescente avanço de resistência às fluorquinolonas surgiu possivelmente ao seu uso excessivo. Na Índia, foi observada resistência de 60% das UPEC a esses antimicrobianos (PRASADA *et al.*, 2019). Na Europa, foram relatadas 22% das cepas de UPEC resistentes às fluorquinolonas (ASADI KARAM; HABIBI; BOUZARI, 2019). Em diversas partes do mundo, mais de 20% de *E. coli* com origem de ITU não complicadas, isoladas na comunidade, e mais de 50% de cepas de ITU complicadas apresentaram resistência às fluorquinolonas (DALHOFF, 2012). Na Polônia, foi observada a resistência das UPEC às fluorquinolonas em torno de 30% (MICHNO *et al.*, 2018).

Entre 2013 e 2014, das cepas de UPEC isoladas de pacientes de origem ambulatorial em Brasília, houve resistência à ciprofloxacina em 18,8% delas (SILVA, *et al.*, 2017). Nos EUA, entre 2013 e 2014, 12,1% das cepas de *E. coli* isoladas de pacientes com pielonefrites agudas, complicadas e não complicadas, foram resistentes às ciprofloxacinas (TALAN *et al.*, 2016). Também nos EUA, outra pesquisa realizada entre 2016 e 2017, em pacientes ambulatoriais, observou UPEC resistente à ciprofloxacina em percentagem semelhante àquela encontrada entre 2013 e 2014 (YAMAJI *et al.*, 2018).

Na Suíça, no período de 1977 a 2007, houve aumento da resistência à ciprofloxacina de 1,8% para 15,9%, período que houve aumento do uso desse medicamento no país (BLAETTLER *et al.*, 2009). Em recente estudo suíço, realizado entre 2012 e 2015, foi relatado o aumento de resistência da UPEC à ciprofloxacina de 15,9% para 17,4% (BLAETTLER *et al.*, 2009; ERB *et al.*, 2018). Na Bélgica,

Alemanha e Espanha as percentagens de UPEC resistentes à ciprofloxacina foram de 12,9%, 17,3% e 39,8%, respectivamente (KRESKEN *et al.*, 2016).

A resistência à ciprofloxacina foi maior nos países em desenvolvimento, Etiópia (85,5%), Nepal (64,6%), Paquistão (60,8%), Mongólia (58,1%), Jordânia (55,5%) (ALI *et al.*, 2016; KHATRI *et al.*, 2017; MUNKHDELGER *et al.*, 2017; DADI *et al.*, 2018; SHAKHATREH *et al.*, 2018) que nos países desenvolvidos, EUA (5,1%), Alemanha (10,5%), Suíça (17,4%), França (24,8%) (LAVIGNE *et al.*, 2016; ERB *et al.*, 2018; HITZENBICHLER *et al.*, 2018; YAMAJI *et al.*, 2018).

Estudos realizados na Suíça relataram que idade superior a 65 anos associou-se a maior resistência à ciprofloxacina (ERB *et al.*, 2018). Assim como outros antimicrobianos, as taxas de resistência ao ácido amoxicilina-clavulânico são diferentes em cada região e país. Em 2012, nos EUA, a prevalência de resistência a esse antimicrobiano pelas UPEC, em pacientes menores de 17 anos, foi de 3,1%; entre 18 e 64 anos, foi de 3,9%, e em maiores de 65 anos atingiu 5,5% (SANCHEZ *et al.*, 2016).

Estudo com *E. coli* isoladas da urina de pacientes internados e também de origem comunitária, nos EUA no período de 2009 a 2013, mostrou aproximadamente 40% de resistência à amoxicilina ou aos inibidores da ampicilina/beta-lactamase (MORRIL *et al.*, 2017). No México, 23,6% dos isolados de UPEC foram resistentes ao ácido amoxicilina-clavulânico (RAMÍREZ-CASTILLO *et al.*, 2018).

No período de 2005 a 2017, na Romênia, e em 2016, na Bósnia e Herzegovina, foram encontradas, respectivamente, 29% e 19,6% de cepas de UPEC procedentes de ambulatórios resistentes ao ácido amoxicilina-clavulânico (CIONTEA *et al.*, 2018; ABDUZAIMOVIC *et al.*, 2016). No Paquistão, em 2016, das UPEC isoladas de pacientes ambulatoriais, 71% apresentou resistência ao ácido amoxicilina-clavulânico), enquanto a resistência à gentamicina e à amicacina, em pacientes ambulatoriais, nesse mesmo país foi de 29% e 4% respectivamente (ALI *et al.*, 2016).

Estudo realizado em Teerã, Irã, publicado em 2019, em 110 isolados de *P. mirabilis* causando ITU, analisou a virulência e a resistência desse microrganismo. Todas as cepas apresentaram capacidade de formação de biofilmes e a resistência variou de 59,1% sobre o cotrimoxazol a 2,7% sobre o ácido amoxicilina-clavulânico. Das cepas isoladas, 14,5% foram classificadas como resistentes a múltiplas drogas (MIRZAEI *et al.*, 2019).

3.2.3 Epidemiologia das ITU de origem comunitária no Brasil

Semelhante ao que ocorre em outros países, a distribuição da prevalência das ITU comunitárias no Brasil varia entre as regiões, assim como os patógenos envolvidos e o seu perfil de resistência aos antimicrobianos (OLIVEIRA; SANTOS, 2018). Em nosso país, as ITU são consideradas as infecções bacterianas mais comuns, sendo responsáveis por 8% das consultas clínicas e podem possuir particularidades entre os sexos (MULLER; SANTOS; CORRÊA; 2008).

Um estudo na Região Sudeste analisou 3.995 uroculturas de origem comunitária, sendo 20,1% positivas. *E. coli*, *K. sp.* e *Proteus sp.* foram os microrganismos mais prevalentes. O perfil de resistência da *E. coli* mostrou 38,6% das amostras resistentes à sulfametoxazol+trimetopim, 33% à norfloxacina, 31,8% à ciprofloxacim e apenas 9% à nitrofurantoína (FERREIRA *et al.*, 2017).

Estudo realizado na Região Nordeste, em 2012, com o objetivo de determinar a etiologia das ITU e a resistência aos antimicrobianos de primeira escolha para tratar os patógenos envolvidos nessas infecções, a nível comunitário e hospitalar, analisou 2.380 amostras com 875 uroculturas positivas, que correspondeu a 37% de todas as uroculturas realizadas. Das 875 uroculturas positivas, 638 (73%) tiveram origem comunitária. Entre essas, a incidência foi maior para *E. coli*, com 40,2%, seguida por *K. pneumoniae* (12,9%), *P. mirabilis* (12,9%), *Pseudomonas aeruginosa* (1,6%), sendo que *Serratia*, *E. aerogenes*, *Staphylococcus aureus* e *E. faecalis* somaram 21,9%. O perfil de resistência mostrou 90% de *K. pneumoniae* resistente à ampicilina; a *E. coli* foi resistente à cefalosporina em 43% dos casos; a associação de sulfametoxazol-trimetopime e o ácido nalidíxico apresentaram baixa sensibilidade aos microrganismos isolados, 20 a 30% das amostras mostraram-se resistentes a eles. O padrão de resistência da *E. coli* mostrou-se maior, com 52% à ampicilina, 45% ao cotrimaxazol e 41% à cefalotina (SANTANA *et al.*, 2012).

Na Região Centro-Oeste, um estudo avaliou 2.181 culturas de urina, das quais 510 (23,4%) foram positivas com predominância no sexo feminino (81,4%) e idades entre 21 e 64 anos (59,7%). O microrganismo isolado mais frequentemente foi *E. coli* (61%), seguido por *Staphylococcus saprophyticus* (9,4%) e *Proteus* (9,4%). Foi observada alta taxa de resistência de *E. coli* a alguns antimicrobianos de primeira escolha no tratamento da ITU, como ampicilina (57,9%), ácido pipemídico

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

Outro estudo realizado na Região-Centro Oeste, em 2015, avaliou 598 uroculturas de origem comunitária, encontrando 19,73% culturas positivas para bactérias. Em relação ao sexo e idade, 78,8% atingiram o sexo feminino e 21,18% o sexo masculino, 37,29% dos pacientes do sexo feminino e 6,72% do sexo masculino tinham idade entre 19-40 anos, 21% das mulheres e 4,21% dos homens tinham idade entre 41 e 60 anos. Referente ao isolamento das bactérias, a principal bactéria isolada foi a *E. coli* (65%), seguida por *Klebsiella sp.* (12%), *Enterococcus sp.* (8%), *Proteus sp.* (7%), *P. aeruginosa* (2%), *Staphylococcus epidermidis* (2%), *Streptococcus sp.* (1%), *Staphylococcus saprophyticus* (1%), *S. aureus* (1%) e *Shigella sp.* (1%). *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.* e *Proteus sp.* apresentam alta taxa de resistência ao antibiótico ampicilina e maior sensibilidade ao antibiótico cefepime (com exceção da *Enterobacter sp.*, que apresentou maior sensibilidade ao antibiótico Sulfazotrin) (OLIVEIRA; SANTOS, 2018).

Na Região Norte, no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2012, foram analisadas 10.026 uroculturas, de origem comunitária e hospitalar, sendo 2.268 (22,62%) com resultados positivos; 842 (37,30%) de origem comunitária e 1.422 (62,7%) de origem hospitalar, com 1.611 (71%) atingindo o sexo feminino e 657 (28,9%) o masculino. Nos microrganismos isolados, houve maior prevalência das *Enterobacteriaceas* com 62,7%, com predomínio da *E. coli* (67,09%) como a bactéria mais isolada, seguida pela *K. pneumoniae* (11,6%) e *Proteus mirabilis* (4,01%) (MENEZES *et al.*, 2017).

Na Região Sul, no período de 2015 a 2016, 944 uroculturas, de pacientes de origem comunitária, foram avaliadas, 23,2% delas foram positivas, com prevalência de 76,7% no sexo feminino; desses, 48% ocorreram em pacientes acima de 60 anos. A prevalência de microrganismos foi de *E. coli* (57%), *Enterobacter sp* (22,4%), *Enterococcus sp* (3,7%), *Staphylococcus aureus* (3,7%), *Proteus sp* (3,2%), *Klebsiella sp* (2,7%), *Citrobacter* (2,2%), *Pseudomonas aeruginosa* (1,8%), *Staphylococcus saprophyticus* (1,4%), *Edwarsiella* (0,9%), *Streptococcus sp* (0,9%) (GUERRA JUNIOR *et al.*, 2018).

Um estudo, realizado na Região Sul, avaliou uroculturas de pacientes de origem comunitária e 322 delas foram positivas. A maior prevalência das infecções ocorreu no sexo feminino (90,06%). Os agentes mais encontrados foram *E. coli*

(59,00%), *Enterococcus spp* (10,24%) e *P. mirabilis* (7,76%) (SILVA *et al.*, 2017). Outro trabalho, desenvolvido na Região Sul, encontrou 1035 uroculturas positivas, das quais 89,66% ocorreram em pacientes femininos. Os microrganismos gram-negativos foram os patógenos mais isolados, com destaque para a *E. coli* (77,10%), *K. pneumoniae* (9,0%) e *P. mirabilis* (3,67%). *P. mirabilis* foi significativamente mais prevalente no sexo masculino e o principal microrganismo isolado nas uroculturas dos meninos de 1 a 5 anos. A *E. coli* foi significativamente mais prevalente no sexo feminino e apresentou o perfil mais amplo de resistência (ALVES; EDELWEISS; BOTELHO, 2016).

3.3 Resistência aos antimicrobianos

Os antimicrobianos foram uma das maiores e mais relevantes descobertas das ciências médicas por contribuírem com a redução da mortalidade e da morbidade, causadas pelas doenças infecciosas que acometem a espécie humana (DAVIES; DAVIES, 2010). Porém, o seu uso intensivo e mal indicado foi responsável pelos eventos ecológicos adversos que selecionam bactérias resistentes e multirresistentes a um número maior de antimicrobianos, reduzindo as opções de tratamento das infecções, provocando grandes encargos à saúde pública e privada e afetando substancialmente a qualidade de vida das pessoas (FLORES-MIRELES *et al.*, 2015; AGUINAGA, *et al.*, 2018; BRASIL, 2018).

Apesar dos antimicrobianos possuírem mecanismos diversos de ação, os microrganismos, desde o início do uso das penicilinas no arsenal terapêutico humano, desenvolveram variadas formas de resistência e recentemente multirresistência aos diversos fármacos disponíveis (FLORES-MIRELES *et al.*, 2015). O grande problema é a terapia empírica, quando existe risco do antimicrobiano prescrito sofrer inativação por um dos mecanismos de resistência desenvolvido pelos microrganismos (GUPTA *et al.*, 2011; LIVERMORE, 2012; FRIERI; KUMAR; BOUTIN, 2017). Em pacientes debilitados, a menor eficácia dos antimicrobianos contribui para aumentar a mortalidade, o custo e o tempo de internação (PAUL *et al.*, 2010; LIVERMORE, 2012; ABEJEW *et al.*, 2014).

Antimicrobianos revolucionaram a medicina em muitos aspectos, muitas vidas foram salvas após sua descoberta, reduzindo significativamente as taxas de morbidade e mortalidade causadas pelas doenças infecciosas. No entanto, vários

anos antes do uso terapêutico da penicilina, uma penicilinase bacteriana já fora identificada (ABRAHAM; CHAIN, 1940).

No Plano Global para o combate à resistência microbiana da Organização das Nações Unidas, por meio da OMS, foi solicitado de seus estados membros o desenvolvimento de uma lista global, contendo a relação dos patógenos considerados prioritários para o controle da resistência aos antimicrobianos. As *Enterobacteriaceas*, incluindo a *K. pneumoniae*, *E. coli* e *P. mirabilis*, resistentes aos carbapenêmicos e às cefalosporinas de terceira geração, tiveram prioridades nesta lista (BRASIL, 2018).

Estudo recente, na Arábia Saudita sobre clones de *E. coli* uropatogênicas resistentes ao carbapenem em ITU, adquiridas na comunidade, descreveu a presença de carbapenemases nessas cepas bacterianas (ABD EL GHANY *et al.*, 2018).

Estudo realizado no Paquistão, em 2015, analisou 247 uroculturas positivas para *E. coli* e *K. pneumoniae* de pacientes de origem comunitária, encontrou ESBL em 33,5% das *E. coli* e em 15,25% das *K. pneumoniae* e associação significativa entre esses uropatógenos contra a ciprofloxacina, enoxacina e amoxicilina/ácido clavulônico (SAKINA *et al.*, 2018).

Os diferentes mecanismos de resistência podem ser intrínsecos aos microrganismos ou adquiridos (BLAIR *et al.*, 2015; RUPPÉ; WOERTHER; BARBIER, 2015). A resistência bacteriana intrínseca pode estar associada a mais de uma classe de agentes antimicrobianos e está correlacionada a mutações no cromossoma bacteriano (XU *et al.*, 2018; BERNARDINI *et al.*, 2019).

As resistências adquiridas estão relacionadas à recombinação gênica que se faz pela aquisição de genes de resistência presentes no meio ambiente, por meio do mecanismo denominado de transformação bacteriana e também por meio de outros mecanismos denominados de transdução e conjugação. Na transdução bacteriana, a transferência de genes de resistência é mediada por um bacteriófago e na conjugação a transferência é mediada por um plasmídeo conjugativo, que pode ocorrer entre bactérias de gênero e espécies diferentes (MARTINEZ; GARZÓN; MATTAR, 2012; BLAIR *et al.*, 2015; OLIVEIRA *et al.*, 2018).

Em muitos casos, aquisição de genes de resistência ocorre a partir de genes existentes em bactérias não patogênicas, provenientes de relações comensais com humanos ou mesmo as existentes no ambiente (MARTINEZ; GARZÓN; MATTAR,

2012). Os mecanismos de resistência podem ser: enzimáticos (produção de beta lactamase clássica, *Extended Spectrum Beta-Lactamase* (ESBL), enzimas modificadoras de aminoglicosídeos), de alteração da permeabilidade da membrana externa e bomba de efluxo. Dentre esses mecanismos, tanto por sua importância epidemiológica quanto clínica, destaca-se a produção de ESBL e a produção de metalo-beta-lactamase em infecções causadas por *E. coli* e *K. pneumoniae* (THENMOZHI *et al.*, 2014).

3.3.1 *Beta lactamase* de espectro ampliado

Crescente perda de atividade das penicilinas e cefalosporinas frente aos microrganismos vêm sendo observada desde o uso desses medicamentos no tratamento das diversas infecções (THENMOZHI *et al.*, 2014; VENTOLA, 2015). Dentre os mecanismos de resistência aos beta-lactâmicos, a produção de beta-lactamases é o principal mecanismo utilizado pelas BGN. Elas inativam os beta-lactâmicos, provocando hidrólise e dividindo a ligação amida do anel beta-lactâmico do antimicrobiano. Mais de 300 beta-lactamases diferentes já foram descritas (THENMOZHI *et al.*, 2014; MELETIS, 2016).

Descrita inicialmente na Alemanha, em 1983, em isolados de *Klebsiella*, as ESBL apresentaram grande eclosão na França, nos Estados Unidos e na Espanha nos anos seguintes (NG *et al.*, 2016). As ESBL podem ser codificadas por plasmídeos e facilmente transferidas por conjugação a diversas bactérias, representando, assim, grave problema clínico no tratamento das infecções, principalmente em ambiente hospitalar (THENMOZHI *et al.*, 2014).

Nos últimos anos, sobretudo na última década, surgiu a produção de (ESBL), que é um subconjunto das beta-lactamases clássicas, com ação hidrolítica ampliada sobre os beta-lactâmicos penicilinas, cefalosporinas e monobactâmico. TEN, SHV e CTX-M são as principais famílias de ESBL, com a CTX-M apresentando maior prevalência, sobretudo, nas espécies *E. coli* e *K. pneumoniae* (FALAGAS, 2009).

Plasmídeos responsáveis pela transmissão de ESBL carregam, com frequência, genes codificadores de resistência dirigidos a outras classes de antimicrobianos, como fluorquinolonas, aminoglicosídeos e trimetoprin/sulfametoxazol, limitando, dessa forma, as opções de tratamento das

infecções produzidas por diversos microrganismos (YANG; GUGLIELMO, 2007; THENMOZHI *et al.*, 2014; VENTOLA, 2015).

As beta-lactamases são classificadas levando em consideração suas sequências de aminoácidos e, de outro modo, também são classificadas com base em sua funcionalidade. Considerando a sequência de aminoácidos, elas foram divididas em classes A, B, C e D. As classes A, C e D têm como sítio a serina, enquanto a classe B, conhecida como metalo-beta-lactamase, depende de um íon de Zinco participando do processo de catálise. Já a classificação baseada em funcionalidade resultou em três grupos principais: cefalosforinases do Grupo 1 (Classe C), beta lactamases serinas do Grupo 2 (Classe A e D) e beta lactamases do Grupo 3 Metalo-beta-lactamases (Classe B), sendo cada uma delas também divididas em vários subgrupos diferentes (ÖZTÜRK; OZKIRIMLI; ÖZGÜR, 2015).

3.3.2 *Metallo beta lactamase*

As metalo beta lactamases merecem grande destaque, em decorrência da sua capacidade de hidrolisar todos os antimicrobianos beta-lactâmicos, incluindo os carbapenems, excluindo o aztreonam e não sofrerem ação dos inibidores da serina beta-lactamase (JABALAMELI *et al.*, 2018; MELETIS, 2016).

As metalo beta lactamases pertencem à classe B, de acordo com a classificação proposta por Ambler, em 1980, e ao grupo 3, pela classificação proposta por Bush, em 1989 (MELETIS, 2016). Compõem sua estrutura química íons divalentes, habitualmente o zinco, participando como cofator na sua atividade catalítica (MELETIS, 2016).

Em 1997, com o surgimento de novas metalo beta lactamases, foi proposto por Rasmussen e Bush a divisão do grupo 3 em 3 subgrupos, levando em consideração o perfil de hidrólise para os carbapenems e outros beta-lactâmicos. Assim, surgiu o subgrupo 3a, no qual estão as metalo beta lactamases com aspecto de atividade amplo, 3b, que compreende as enzimas que hidrolisam preferentemente os carbapenems, e o 3c, composto pelas enzimas que hidrolisam fracamente os carbapenems. Vários tipos diferentes de metalo beta lactamases já foram identificados, entre eles, VIM, IMP, SPM, GIM, NDM, DIM, AIM, SIM, KHM, SMB, TMB e FIM (MELETIS, 2016; JABALAMELI *et al.*, 2018).

Habitualmente, as MBL são codificadas por elementos genéticos móveis, como plasmídeos, transposons e integrons, favorecendo sua disseminação horizontal entre os microrganismos gram-negativos; elas codificam também resistência para outras classes de antimicrobianos, o que representa um desafio global no controle da resistência e escassas opções terapêuticas (JABALAMELI *et al.*, 2018).

3.4 O uso de antimicrobianos e seus impactos na resistência bacteriana

A resistência bacteriana pode ser definida como um conjunto de mecanismos de adaptação das bactérias contra os efeitos nocivos ou letais aos quais estão sendo expostas (LIVERMORE, 2012). O uso dos antimicrobianos na espécie humana, associado a outros fatores, marcou o início de uma nova era no tratamento das infecções (FRIEDMAN; TEMKIN; CARMELI, 2016). A ciência médica ampliou sua capacidade para prevenir e tratar várias doenças, antes responsáveis por alta mortalidade em todo o planeta; por isso, os antimicrobianos foram considerados um importante marco de desenvolvimento ocorrido no século XX, constituindo um novo pilar da medicina moderna (FRIEDMAN; TEMKIN; CARMELI, 2016).

A mortalidade por infecções bacterianas antes do uso dos antimicrobianos era elevada, chegando a 40% nas pneumonias causadas por *Streptococcus pneumoniae* (BARTLETT; MUNDY, 1995) e 80% nas bacteremias por *Staphylococcus aureus* (KARCHMER, 1991). Complicações de infecções de extremidades, muitas vezes, resultava em amputações, condutas frequentes no período de guerra (HIRSCH, 2008). O uso dos antimicrobianos determinou mudanças nessa realidade, reduziu os índices de mortalidade por infecções em todo o planeta. O impacto também não foi diferente em relação aos procedimentos de quimioterapia, de transplantes e de outras intervenções cirúrgicas. Por outro lado, os benefícios alcançados com a aplicação terapêutica dos antimicrobianos desencadeou o surgimento da resistência bacteriana entre os diversos microrganismos, que vêm se espalhando rapidamente nos serviços de saúde e na comunidade (HAWKEY, 2008; FRIEDMAN; TEMKIN; CARMELI, 2016).

Os antimicrobianos estão entre os medicamentos mais prescritos na medicina humana; no entanto, mais de 50% das prescrições são consideradas desnecessárias. Entre eles, os de amplo espectro de ação muitas vezes são

incorretamente prescritos para tratar infecções convencionais. Essa incongruência é considerada a principal força motriz para que os microrganismos desenvolvam resistência, dificultando ou mesmo impedindo o tratamento de diversas infecções (Centres for Disease Control and Prevention, 2013).

As prescrições de antimicrobianos são mais frequentes em ambiente hospitalar. No ambiente comunitário, ocorrem muitas indicações desses medicamentos, no entanto, muitas delas são desnecessárias, favorecendo a ascensão de resistência. A resistência aos antimicrobianos é um desafio mundial e está associada a alta morbidade e mortalidade. Em decorrência dela, os tratamentos das diversas infecções ficam restritos a poucos antimicrobianos e, muitos deles, são indisponíveis em várias localidades (GUPTA; TRAUTNER, 2013; FOXMAN, 2014; FLORES-MIRELES *et al.*, 2015).

Embora exista diversidade nos mecanismos de ação dos antimicrobianos, as bactérias desenvolvem, por outro lado, constantes formas de resistência aos fármacos frequentemente utilizados na prática clínica. A escolha demorada ou inapropriada do agente antimicrobiano para tratamento das diversas infecções pode levar a uma evolução clínica desfavorável e, conseqüentemente, à falha no tratamento. Assim, o sucesso terapêutico muitas vezes impõe tratamento empírico, o que requer conhecimento epidemiológico da realidade local. Para além da escolha do antimicrobiano, a estratégia de tratamento deve levar em consideração o conhecimento sobre os mecanismos de desenvolvimento de resistência dos patógenos causadores das diversas infecções, considerando que ela é fenômeno inevitável, multifatorial, global e traz como consequência o aumento da morbidade, da mortalidade e dos gastos com a saúde pública e privada (GUPTA; TRAUTNER, 2013; FOXMAN, 2014; FLORES-MIRELES *et al.*, 2015).

Nos últimos anos, aumentou o número de microrganismos resistentes e multirresistentes em diferentes regiões do mundo, trazendo preocupação à saúde pública global. A disseminação de resistência, tanto nos ambientes de assistência médica quanto na comunidade, ameaça os ganhos obtidos com a descoberta e o uso terapêutico dos antimicrobianos (FRIERI; KUMAR; BOUTIN, 2017).

A resistência aos antimicrobianos é multifatorial. Para além do uso terapêutico dos diversos antimicrobianos, ela é desencadeada também pela pressão seletiva exercida por medicamentos utilizados com outras finalidades. Assim, promotores de crescimento nas rações para peixes e outros animais, o uso de metais aplicados

diretamente como bactericidas ou fungicidas no solo, e mesmo a presença natural desses minérios, em determinadas áreas geográficas, são fatores que podem selecionar microrganismos resistentes. Nos esgotos, onde a indústria farmacêutica descarta seus resíduos industriais, micróbios potencialmente detentores de resistência antimicrobiana também foram isolados (HOLMS *et al.*, 2016).

Os fatores que influenciam a resistência aos antimicrobianos são multifacetados e passam por aspectos ecológicos, epidemiológicos, culturais, sociais e econômicos. Cada nação deveria adotar estratégias de combate às resistências antimicrobianas ajustadas às suas realidades, ao invés de adotar estratégias a nível global (CHOUDHURY; PANDAS; SINGH, 2012). A resistência antimicrobiana, por estar implicada em várias consequências, tornou-se um problema de saúde pública com grande impacto sobre a economia. Desse modo, ela deveria ser abordada com esforços integrados, incluindo profissionais de saúde, veterinários, agricultores, fabricantes de produtos farmacêuticos, governo, representantes da mídia e consumidores (CHOUDHURY; PANDAS; SINGH, 2012).

Pesquisas sobre o papel dos comensais e da poluição na disseminação das resistências devem ser incentivadas. Terapias alternativas ou sinérgicas aos antimicrobianos são necessárias, pois a humanidade está ameaçada ao retorno da era pré-antimicrobiana (CHOUDHURY; PANDAS; SINGH, 2012).

O desenvolvimento de agentes antimicrobianos novos, com maior espectro de atividade pode reduzir alguns efeitos negativos da resistência antimicrobiana; no entanto, observa-se lentidão na pesquisa. Desde os anos 1980, houve redução acentuada de antimicrobianos aprovados para comercialização e do número de grandes empresas farmacêuticas envolvidas na produção de antibacterianos. Fatores econômicos e burocráticos influenciam essas empresas a centralizar suas pesquisas em medicamentos voltados para tratamentos de patologias crônico-degenerativas (FRIEDMAN; TEMKIN; CARMELI, 2016).

Para preservar a eficácia do antimicrobiano e retardar o desenvolvimento de resistência, deve ser obedecido um conjunto de recomendações, concentradas na melhoria do diagnóstico e nas práticas de prescrição, na redução do uso de antimicrobianos na criação de peixes e outros animais, bem como na diminuição de sua exposição geral ao meio ambiente, no desenvolvimento de novos antimicrobianos, bem como na garantia de acesso a produtos essenciais e na melhoria da vigilância. Não existe solução única, abordagens sinérgicas e

sobrepostas são necessárias, em nível nacional e global, compartilhando um forte objetivo de garantir o acesso a antimicrobianos eficazes para esta e para as futuras gerações (FRIEDMAN; TEMKIN; CARMELI, 2016).

3.5 Aspectos clínicos e diagnóstico das ITU

A ITU é a invasão e a multiplicação de microrganismos nos tecidos do trato urinário (CORREIA, 2007). É considerada de origem comunitária quando constatada ou incubada na admissão do paciente, desde que não esteja relacionada com internações anteriores no mesmo hospital (BRASIL, 1998). O hospedeiro dispõe de diversos mecanismos de defesa, incluindo o próprio fluxo urinário, a presença de lactobacilos na mulher e de líquido prostático no homem, agindo como fatores antimicrobianos (HSUEH *et al.*, 2011).

A ITU é classificada em alta ou baixa. Ela é baixa quando está restrita à bexiga e à uretra e alta quando acomete os rins; podendo ser classificada, também, em não complicada, quando envolve o trato urinário íntegro e complicada, se existe alterações estruturais ou funcionais no trato urinário (BERMÚDEZ; SOLÍS; JIMÉNEZ, 2017).

As manifestações clínicas frequentes nas cistites são disúria, hematúria, dor hipogástrica, polaciúria e sensação de urgência urinária. Nas pielonefrites, há queixas de dores abdominais localizadas, sobretudo, nos flancos, febre e calafrios, náuseas e vômitos, podendo ser causa de sepsis (MARTINS; NETO; VELASCO, 2016).

De acordo com a faixa etária, particularidades dos sintomas podem ser identificadas. Em crianças, a febre é o principal sintoma, seguido por irritabilidade, letargia, vômitos, diarreia, anorexia, icterícia e baixo ganho de peso, podendo apresentar ainda atraso no desenvolvimento, disúria, enurese e urina fétida (LO *et al.*, 2013). Pacientes idosos apresentam sinais atípicos associados aos sintomas urinários, como alteração no estado mental, hipertemia ou hipotermia, taquicardia, pressão arterial sistólica baixa, leucocitose ou leucopenia, além de sintomas respiratórios ou gastrointestinais (MARTINS; NETO; VELASCO, 2016).

Os dados que melhor orientam o diagnóstico das ITU é o manejo clínico adequado, considerando que a clínica apresentada deve ser o fator que mais contribui para o diagnóstico, adicionado aos exames de urina, mais especificamente

os Elementos Anormais e a Sedimentação (EAS) e a urocultura, este, de maior confiança para o diagnóstico das ITU (BERMÚDEZ; SOLÍS; JIMÉNEZ, 2017).

4 MÉTODO

Trata-se de estudo transversal, realizado em registros de uroculturas positivas com antibiograma de pacientes ambulatoriais ocorridos entre janeiro de 2011 a dezembro de 2018, no município de Goiânia, localizado no Centro-Oeste do Brasil, cuja população é de 1.302.000 habitantes (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2010).

Os registros de uroculturas positivas foram emitidos por quatro laboratórios que realizam exames para o Sistema Único de Saúde (SUS), para o setor privado e para seguros de saúde. Esses laboratórios possuem postos de coletas de amostra clínica, distribuídos por todas as regiões da cidade de Goiânia.

Se vários testes de suscetibilidade a antibióticos foram realizados dentro de 30 dias para a mesma bactéria (mesmo fenótipo) no mesmo indivíduo (testes duplicados), foi considerado somente o primeiro registro de cada paciente (Pulcini *et al.*, 2019). Foram excluídos os resultados que não foram concluídos cujos pacientes não retornaram para coletar nova amostra.

Se vários testes de suscetibilidade a antibióticos foram realizados dentro de 30 dias para a mesma bactéria (mesmo fenótipo) no mesmo indivíduo apenas o primeiro resultado foi incluído.

Foram incluídos, no estudo, todos os resultados das amostras de urina, coletadas de jato urinário médio. Essas amostras foram processadas e incubadas em Agar CLED, a uma temperatura de 35°C. Foi considerada positiva a urocultura que apresentou crescimento bacteriano superior a 10^5 ufc/mL (Fihn 2002). A identificação bacteriana e os testes de sensibilidade antimicrobiana foram realizados com o kit VITEK 2 Compact® (BioMérieux).

Os seguintes antimicrobianos de primeira escolha foram testados para o tratamento de ITU: nitrofurantoína, sulfametoxazol e trimetropin (TMP-SMX), ácido nalidíxico (NAL), cefalexina. Foram também testados os antimicrobianos de segunda escolha: ciprofloxacina (CIP), levofloxacina (LEV), norfloxacina e amoxicilina/clavulanato (Thomas & Hooton, 2012).

As interpretações dos resultados foram realizadas utilizando protocolos para urocultura e antibiograma conforme as recomendações do *Clinical and Laboratory Standards Institute*, em sua respectiva versão até 30 de dezembro de 2017 (CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE, 2018). Para este estudo,

a susceptibilidade foi classificada em sensível ou resistente. A susceptibilidade intermediária foi considerada como resistente.

Foram coletadas, a partir dos relatórios microbiológicos e armazenadas em banco de dados no programa *Microsoft Excel*, as seguintes variáveis: ano do exame; idade do paciente; sexo do paciente; e os perfis de suscetibilidade das bactérias aos antimicrobianos.

A análise descritiva foi baseada em números absolutos e em percentuais, e a diferença nas proporções também foi calculada. O teste do qui-quadrado foi aplicado para avaliar o aumento do padrão de resistência aos antimicrobianos testados. O pacote estatístico utilizado foi o IBM SPSS, versão 23, o nível de significância adotado nas análises foi de 5% ($p < 0,05$). As taxas de resistência foram apresentadas em porcentagens do número total de casos em cada período.

Este estudo é parte de um projeto âncora denominada Vigilância Epidemiológica de Infecção do Trato Urinário de Origem Comunitária: Etiologia, Padrões de Suscetibilidade dos Principais Uropatógenos Isolados e Evolução da Resistência, que atendeu a todos os aspectos éticos previstos Resolução Resolução 466/2012 da legislação brasileira e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, sob o protocolo n. CAAE - 16242013.2.0000.0037.

5 RESULTADOS

RESISTÊNCIA DE *Enterobacteriaceae* AOS ANTIMICROBIANOS PARA TRATAMENTO DE INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO DE ORIGEM COMUNITÁRIA

Lindomar Nunes da Silva¹, José Rodrigues do Carmo Filho¹

¹Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Mestrado em Atenção à Saúde

Introdução: a infecção do trato urinário (ITU) é a segunda doença infecciosa mais prevalente na comunidade, superada apenas pelas infecções respiratórias.

Objetivo: analisar o padrão e a variação do crescimento da resistência antimicrobiana em *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus mirabilis* aos antimicrobianos para tratamento de ITU de origem comunitária. **Método:** um estudo descritivo transversal foi conduzido para analisar os registros de uroculturas positivas de pacientes ambulatoriais e avaliar dados demográficos e microbiológicos no período de 2011 a 2018, em Goiânia, Goiás, Brasil. Foi realizada a análise descritiva e o teste do qui-quadrado foi aplicado para avaliar o crescimento da resistência aos antimicrobianos. A significância foi estabelecida em $p < 0,05$.

Resultados: de 21.785 registros de culturas de urina, *E. coli* foi o patógeno mais prevalente (67,3%), seguido por *K. pneumoniae* (13,1%) e *P. mirabilis* (3,5%). *E. coli* foi mais prevalente no sexo feminino (89,5%) e *P. mirabilis* no sexo masculino (26,6%). A maior prevalência das infecções ocorreu na faixa etária entre 19 e 59 anos (63,6%) para ambos os sexos. Para *K. pneumoniae*, a variação do crescimento da resistência foi 24,4% ($p < 0,001$), para Cefalexina e para Ciprofloxacina, a variação foi 5,2% ($p = 0,02$); *E. coli* apresentou variação do crescimento da resistência de 5,7% ($p < 0,001$) para Nitrofurantoina, 17,4% ($p < 0,001$) para Ciprofloxacina e de 18,1% ($p < 0,001$) para Cefalexina; e para *P. mirabilis*, essa variação foi de 0,7% para Cefalexina ($p < 0,001$), 4,6% para Levofloxacina ($p < 0,001$) e 12,6% para Amoxicilina/Clavulanato ($p = 0,03$). **Conclusão:** os resultados deste estudo mostram que houve maior prevalência de ITU comunitária entre as mulheres; no entanto, o percentual de resistência bacteriana foi maior no sexo masculino. Foi identificado o aumento na variação do crescimento da resistência para *E. coli*, *K. pneumoniae* e *P. mirabilis*.

Palavras-chave: Agentes Antimicrobianos; Resistência Bacteriana a Antibióticos; Infecção Urinária Comunitária; Resistência a Antibióticos.

Abstract

RESISTANCE OF *Enterobacteriaceae* TO ANTIMICROBIALS FOR TREATMENT OF URINARY TRACT INFECTION OF COMMUNITY ORIGIN

Lindomar Nunes da Silva¹, José Rodrigues do Carmo Filho¹

¹Pontifical Catholic University of Goiás, Master in Health Care

Introduction: Urinary tract infection (UTI) is the second most prevalent infectious disease in the community, surpassed only by respiratory infections. **Objective:** to analyze the pattern and variation of the growth of antimicrobial resistance in *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Proteus mirabilis* to antimicrobials for the treatment of community-based UTI. **Method:** a cross-sectional descriptive study was conducted to analyze the records of positive urine cultures of outpatients and to evaluate demographic and microbiological data from 2011 to 2018, in Goiânia, Goiás, Brazil. Descriptive analysis was performed and the chi-square test was applied to assess the growth of resistance to antimicrobials. Significance was established at $p < 0.05$. **Results:** out of 21,785 records of urine cultures, *E. coli* was the most prevalent pathogen (67.3%), followed by *K. pneumoniae* (13.1%) and *P. mirabilis* (3.5%). *E. coli* was more prevalent in females (89.5%) and *P. mirabilis* in males (26.6%). The highest prevalence of infections occurred in the age group between 19 and 59 years (63.6%) for both sexes. For *K. pneumoniae*, the variation in resistance growth was 24.4% ($p < 0.001$), for Cephalexin and Ciprofloxacin, the variation was 5.2% ($p = 0.02$); *E. coli* showed resistance growth variation of 5.7% ($p < 0.001$) for Nitrofurantoin, 17.4% ($p < 0.001$) for Ciprofloxacin and 18.1% ($p < 0.001$) for Cephalexin; and for *P. mirabilis*, this variation was 0.7% for Cephalexin ($p < 0.001$), 4.6% for Levofloxacin ($p < 0.001$) and 12.6% for Amoxicillin/Clavulanate ($p = 0.03$). **Conclusion:** the results of this study show that there was a higher prevalence of community UTI among women; however, the percentage of bacterial resistance was higher in males. An increase in the variation in resistance growth for *E. coli*, *K. pneumoniae* and *P. mirabilis* was identified.

Keywords: Antimicrobial Agents; Bacterial Resistance to Antibiotics; Community Urinary Infection; Antibiotic resistance

Introdução

As infecções do trato urinário (ITU) são as infecções ambulatoriais mais frequentes que acometem homens e mulheres, principalmente na idade adulta, e afetam aproximadamente 150 milhões de pessoas anualmente (1, 2). Estudos realizados pela comunidade internacional mostram uma maior prevalência dos uropatógenos *E. coli*, *Klebsiella sp.*, *Proteus sp.* e *Enterococcus sp.* como agentes etiológicos das ITU comunitárias (2, 3, 4). Essas infecções são tratadas com antimicrobianos, empregados de forma empírica. Esse é um fator que está associado ao aumento de infecção por bactérias resistentes aos antibióticos, como demonstrado em estudo desenvolvido na Suíça, que revelou o aumento da resistência em *E. coli* para Fluoroquinolona de 14,5%, em 2009, para 19,3% em 2016 (4).

A terapia empírica apropriada é fundamentada no conhecimento dos microrganismos envolvidos na etiologia das ITU e nos seus respectivos padrões de resistência aos diversos antimicrobianos (5). Todavia, as variações da resistência desses isolados aos antimicrobianos podem ser específicas para cada localidade ou região (2, 3).

A condução de estudos regionais para identificar os principais uropatógenos responsáveis pelas ITU comunitárias e seus respectivos padrões de resistência aos antimicrobianos, utilizados no tratamento, contribuem para diminuir as falhas terapêuticas (6, 7). A criação de redes e programas locais para atualizar dados sobre resistência e regular o uso racional de antimicrobianos são estratégias necessárias para conter o crescimento das resistências entre os patógenos associados com ITU comunitária.

Este estudo tem por objetivo analisar o padrão e o crescimento da resistência antimicrobiana em *E. coli*, *K. pneumoniae* e *P. mirabilis* aos antimicrobianos para tratamento de ITU de origem comunitária.

Material e Método

Este estudo é transversal e foi realizado com dados secundários, provenientes de uroculturas positivas e antibiograma de pacientes ambulatoriais. Os dados foram coletados entre janeiro de 2011 e dezembro de 2018, na região

metropolitana de Goiânia, Goiás, Brasil. Os registros de uroculturas positivas foram emitidos por quatro laboratórios que realizam exames para o sistema de saúde, público e privado.

A coleta incluiu somente o primeiro registro de cada paciente quando vários testes de suscetibilidade a antimicrobianos foram realizados, dentro de 30 dias para a mesma bactéria (mesmo fenótipo) no mesmo indivíduo, e os isolados do mesmo microrganismo, com diferentes fenótipos de resistência, dentro de um período de 30 dias.

Os dados foram resultados das amostras de urina, coletadas de jato urinário médio, processadas e incubadas em Agar CLED, a uma temperatura de 35^o C. Foi considerada positiva a urocultura que apresentou crescimento bacteriano superior a 10⁵ ufc/mL (8). A identificação bacteriana e os testes de sensibilidade antimicrobiana foram realizados com o kit VITEK 2 Compact® (BioMérieux).

As interpretações dos resultados foram realizadas utilizando protocolos para urocultura e antibiograma conforme as recomendações do *Clinical and Laboratory Standards Institute*, em sua respectiva versão até 30 de dezembro de 2017 (9). Para este estudo, a susceptibilidade foi classificada em sensível ou resistente. Linhagens com susceptibilidade intermediária foram consideradas como resistente. Os antimicrobianos testados para o tratamento de ITU foram: Nitrofurantoína, Ácido Nalidíxico, Cefalexina, Ciprofloxacina, Levofloxacina, Norfloxacina e Amoxicilina/Clavulanato.

Os dados coletados dos relatórios microbiológicos foram armazenados em banco de dados no programa *Microsoft Excel*, considerando as seguintes variáveis: os microrganismos *E. coli*, *K. pneumoniae* e *P. mirabilis*; o ano do exame; a idade do paciente; o sexo; e os perfis de suscetibilidade das bactérias aos antimicrobianos.

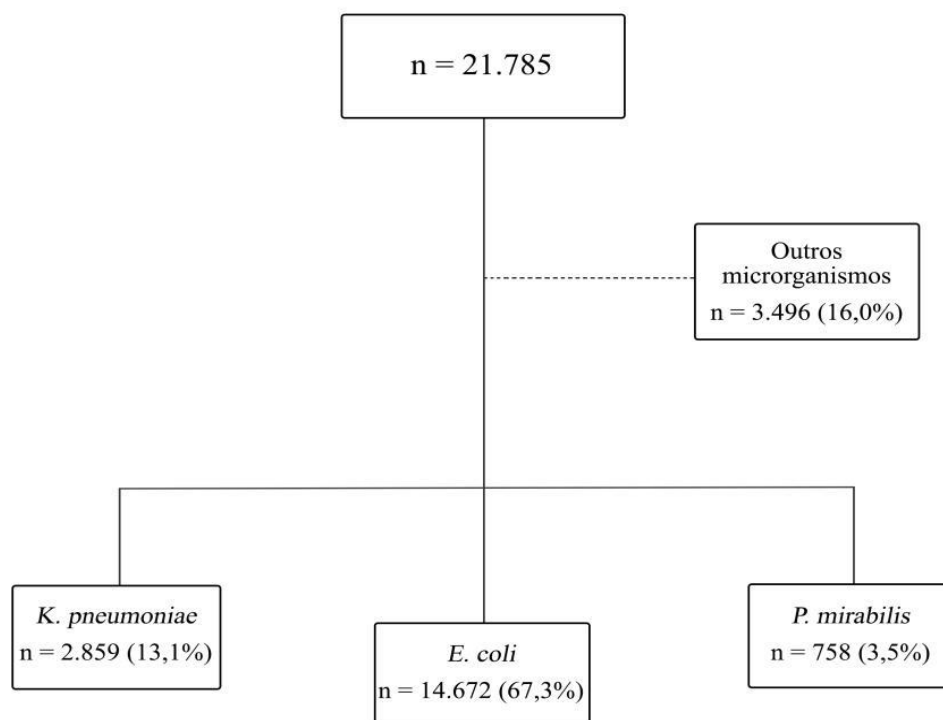
A análise descritiva foi baseada em números absolutos e relativos, e a diferença nas proporções também foi calculada. O teste do qui-quadrado foi aplicado para avaliar o aumento do padrão de resistência aos antimicrobianos. O pacote estatístico utilizado foi o IBM SPSS, versão 23, e o nível de significância, adotado nas análises, foi de 5% ($p < 0,05$). As taxas de resistência foram apresentadas em porcentagens do número total de casos em cada período.

Este estudo atendeu aos aspectos éticos, previstos na Resolução 466/2012 da legislação brasileira, e foi aprovado pelo Comitê de Ética sob o protocolo n. CAAE - 16242013.2.0000.0037.

Resultados

Um total de 21.785 resultados de uroculturas, definidas como positivas de pacientes ambulatoriais, no período de 2011 a 2018, foram analisados. *E. coli* foi o microrganismo mais comum responsável por 67,3% das ITU, seguido por *K. pneumoniae* (13,1%) e *P. mirabilis* (3,5%), conforme mostra a Figura 1.

Figura 1 – Fluxograma de seleção de *K. pneumoniae*, *E. coli* e *P. Mirabilis*



Fonte: elaborado pelos autores.

As ITU, causadas por todos os microrganismos, ocorreram na faixa etária de 19 a 59 anos e foram mais prevalentes em mulheres. A *E. coli* foi mais encontrada nas ITU do sexo feminino e *P. mirabilis* no sexo masculino, conforme apresenta a Tabela 1.

Tabela 1 – Prevalência das estirpes estudadas por sexo e grupo etário, 2011 a 2018

	Microrganismo n (%)			Total	<i>p</i> *
	<i>K. pneumoniae</i> n = 2.859 (15,6%)	<i>E. coli</i> n = 1.4672 (80%)	<i>P. mirabilis</i> n = 758 (4,1%)	n = 18.289	
Sexo					
Feminino	2.289 (80,1)	13.138 (89,5)	556(73,4)	15.983 (87,4)	<0,001
Masculino	570(19,9)	1.534 (10,5)	202(26,6)	2.306 (12,6)	
Faixa etária					
≤ 18	82(2,9)	428 (2,9)	57 (7,5)	567 (3,1)	
19 a 59	1.801 (63,0)	9.348 (63,7)	478(63,1)	1.1627 (63,6)	<0,001
≥ 60	976(34,1)	4.896 (33,4)	223(29,4)	6.095 (33,3)	

*Qui-quadrado de Pearson

Fonte: elaborado pelos autores.

A prevalência de isolados resistentes aos antimicrobianos investigados foi maior entre os homens, exceto para *P. mirabilis*, conforme pode ser evidenciado na Tabela 2.

Tabela 2 – Prevalência da resistência de *K. pneumoniae*, *E. coli* e *P. mirabilis* por sexo

<i>K. pneumoniae</i>	Feminino (n = 2.289)	Masculino (n = 570)	<i>p</i> *
Antibióticos	n %	n %	
Nitrofurantoína	643 (28,1)	233 (40,9)	<0,001
Ácido Nalidíxco	234 (10,2)	135 (23,7)	<0,001
Cefalexina	94 (4,1)	27 (4,7)	0,50
Ciprofloxacina	315 (13,8)	175 (30,7)	<0,001
Levofloxacina	76 (3,3)	28 (4,9)	0,07
Norfloxacina	204 (8,9)	97 (17,0)	<0,001
Amoxicilina/Clavulanato	297 (13,0)	130 (22,8)	<0,001
<i>E. coli</i>	Feminino (n = 13.138)	Masculino (n = 1.534)	
Antibióticos	n %	n %	
Nitrofurantoína	1.289 (9,8)	228 (14,9)	<0,001
Ácido Nalidíxco	3.461 (26,3)	552 (36,0)	<0,001
Cefalexina	573 (4,4)	74 (4,8)	0,40
Ciprofloxacina	3.124 (23,8)	591 (38,5)	<0,001
Levofloxacina	964 (7,3)	164 (10,7)	<0,001
Norfloxacina	1.967 (15,0)	380 (24,8)	<0,001
Amoxicilina/Clavulanato	1.625 (12,4)	291 (19,0)	<0,001
<i>P. mirabilis</i>	Feminino (n = 556)	Masculino (n = 202)	
Antibióticos	n (%)	n (%)	
Nitrofurantoína	353 (63,5)	131 (64,9)	0,73
Ácido Nalidíxco	99 (17,8)	27 (13,4)	0,14
Cefalexina	40 (7,2)	5 (2,5)	0,01
Ciprofloxacina	100 (18,0)	37 (18,3)	0,91
Levofloxacina	60 (10,8)	14 (6,9)	0,11
Norfloxacina	58 (10,4)	25 (12,4)	0,45
Amoxicilina/Clavulanato	70 (12,6)	24 (11,9)	0,79

Fonte: elaborado pelos autores.

O crescimento significativo na resistência para *K. pneumoniae* foi notado para Cefalexina (24,4%) ($p < 0,001$) e para Ciprofloxacina (5,2%) ($p = 0,02$), com taxa da resistência $> 10\%$ no período estudado. Para os demais antimicrobianos, a tendência reversa foi significativa, mas a prevalência da resistência foi alta para a Nitrofurantoína, para o Ácido Nalidíxico e para Amoxicilina/Clavulanato, nos dois períodos do estudo, e para a Norfloxacina entre os anos de 2013 a 2016, conforme mostra a Tabela 3.

Tabela 3 – Resistência aos antibióticos e variação da resistência por ano de estudo para *K. pneumoniae*

	Ano de diagnóstico n (%)								Período n (%)		p* A vs B	Variação %
	2011 n = 201	2012 n = 238	2013 n = 244	2014 n = 362	2015 n = 469	2016 n = 436	2017 n = 610	2018 n = 299	2011 a 2014 (A) n = 1.045	2015 a 2018 (B) n = 1.814		
Nitrofurantoína	49(24,4)	55(23,1)	77(31,6)	175(48,3)	138(29,4)	189(43,3)	125(20,5)	68(22,7)	356(34,1)	520(28,7)	0,003	23.5
Ácido Nalidíxico	35(17,4)	43(18,1)	32(13,1)	49(13,5)	56(11,9)	49(11,2)	83(13,6)	22(7,4)	159(15,2)	210(11,6)	0,005	17.0
Cefalexina	2(1,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	18(3,8)	14(3,2)	11(1,8)	76(25,4)	2(0,2)	119(6,6)	<0,001	24.4
Ciprofloxacina	14(7,0)	39(16,4)	43(17,6)	61(16,9)	69(14,7)	90(20,6)	136(22,3)	38(12,7)	157(15,0)	333(18,4)	0,02	5.2
Levofloxacina	14(7,0)	38(16,0)	0(0,0)	0(0,0)	6(1,3)	39(8,9)	5(0,8)	2(0,7)	52(5,0)	52(2,9)	<0,001	6.9
Norfloxacina	12(6,0)	13(5,5)	55(22,5)	62(17,1)	49(10,4)	72(16,5)	21(3,4)	17(5,7)	142(13,6)	159(8,8)	<0,001	5.1
Amoxicilina/ Clavulanato	59(29,4)	32(13,4)	37(15,2)	61(16,9)	39(8,3)	94(21,6)	84(13,8)	21(7,0)	189(18,1)	238(13,1)	<0,001	29.2

*Qui-quadrado de pearson; n = frequência absoluta; % = frequência relativa.

Fonte: elaborado pelos autores.

O crescimento da resistência para *E. coli* foi significativo para Nitrofurantoína (5.7%) (<0,001), Cefalexina (18.1%) (<0,001) e Ciprofloxacina (17.4%) (<0,001), mas sua prevalência foi baixa, exceto para Ciprofloxacina (>18,0%). Para os demais antimicrobianos, houve diminuição do crescimento da resistência; porém, houve elevada taxa de resistência para o Ácido Nalidíxico (>18,9) e para a Levofloxacina (>18,0%), taxa que foi observada nos dois períodos do estudo; para Levofloxacina e Norfloxacina, a taxa de resistência foi menor que 21,0% em todos os anos do estudo, conforme demonstra a Tabela 4.

Tabela 4 – Resistência aos antimicrobianos e variação da resistência por ano de estudo para *E. coli*

	Ano de diagnóstico n (%)								Período n (%)		p* A vs B	Variação %
	2011 n = 1211	2012 n = 1090	2013 n = 1035	2014 n = 1799	2015 n = 2524	2016 n = 2696	2017 n = 3299	2018 n = 1018	2011 a 2014 (A) n = 5135	2015 a 2018 (B) n = 9537		
Nitrofurantoína	75(6,2)	57(5,2)	57(5,5)	193 (10,7)	193 (7,6)	244 (9,1)	667(20,2)	31 (3,0)	382 (7,4)	1135 (11,9)	<0,001	5.7
Ácido Nalidíxico	284(23,5)	302(27,7)	259(25,0)	542 (30,1)	478 (18,9)	852 (31,6)	1088 (33,0)	208 (20,4)	1387 (27,0)	2626 (27,5)	0,49	22.6
Cefalexina	12(1,0)	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	150 (5,9)	132 (4,9)	158 (4,8)	194 (19,1)	13 (0,3)	634 (6,6)	<0,001	18.1
Ciprofloxacina	223(18,4)	257(23,6)	254(24,5)	495 (27,5)	572 (22,7)	816 (30,3)	915(27,7)	183 (18,0)	1229 (23,9)	2486 (26,1)	<0,001	17.4
Levofloxacina	198(16,4)	249(22,8)	26(2,5)	3 (0,2)	46 (1,8)	521 (19,3)	59(1,8)	26 (2,6)	476 (9,3)	652 (6,8)	<0,001	16.2
Norfloxacina	172(14,2)	52(4,8)	231(22,3)	493 (27,4)	344 (13,6)	738 (27,4)	170 (5,2)	147 (14,4)	948 (18,5)	1399 (14,7)	<0,001	13.2
Amoxicilina/ Clavulanato	232(19,2)	91(8,3)	92(8,9)	205 (11,4)	208 (8,2)	559 (20,7)	468(14,2)	61 (6,0)	620 (12,1)	1296 (13,6)	0,009	18.9

*Qui-quadrado de Pearson; n = frequência absoluta; % = frequência relativa.

Fonte: elaborado pelos autores.

Para *P. mirabilis*, o crescimento da resistência foi significativo para Cefalexina (0.7%), Levofloxacina (4.6%) e Amoxicilina/Clavulanato (4.6%), mas houve baixa prevalência na resistência. Quanto aos demais antibióticos, houve redução significativa do crescimento da resistência, mas para a Nitrofurantoína a taxa de resistência foi elevada (> 31,4%) nos dois períodos do estudo e para a Norfloxacina foi crescente no primeiro período. Para Ácido Nalidíxico e Ciprofloxacina, a prevalência da resistência foi elevada, ainda que não tenha havido variação significativa no crescimento da resistência entre os dois períodos estudados.

Tabela 5 – Resistência aos antimicrobianos e variação da resistência por ano de estudo para *P. mirabilis*

	Ano de diagnóstico n (%)								Período n (%)		p* A vs B	Variação %
	2011 n = 39	2012 n = 72	2013 n = 86	2014 n = 92	2015 n = 153	2016 n = 155	2017 n = 121	2018 n = 40	2011 a 2014 (A) n = 289	2015 a 2018 (B) n = 469		
Nitrofurantoína	31 (79,5)	54 (75,0)	68 (79,1)	74 (80,4)	95 (62,1)	97 (62,6)	38 (31,4)	27 (67,5)	227 (78,5)	257 (54,8)	<0,001	78.7
Ácido Nalidíxco	9 (23,1)	8 (11,1)	10 (11,6)	18 (19,6)	17 (11,1)	46 (29,7)	16 (13,2)	2 (5,0)	45 (15,6)	81 (17,3)	0,54	22.9
Cefalexina	2 (5,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (8,5)	11 (7,1)	10 (8,3)	9 (22,5)	2 (0,7)	43 (9,2)	<0,001	0.7
Ciprofloxacina	5 (12,8)	10 (13,9)	18 (20,9)	18 (19,6)	22 (14,4)	41 (26,5)	17 (14,0)	6 (15,0)	51 (17,6)	86 (18,3)	0,81	11.6
Levofloxacina	2 (5,1)	8 (11,1)	1 (1,2)	0 (0,0)	28 (18,3)	32 (20,6)	2 (1,7)	1 (2,5)	11 (3,8)	63 (13,4)	<0,001	4.6
Norfloxacina	3 (7,7)	5 (6,9)	15 (17,4)	15 (16,3)	7 (4,6)	34 (21,9)	3 (2,5)	1 (2,5)	38 (13,1)	45 (9,6)	0,12	7.4
Amoxicilina/ Clavulanato	5 (12,8)	11 (15,3)	3 (3,5)	7 (7,6)	8 (5,2)	42 (27,1)	17 (14,0)	1 (2,5)	26 (9,0)	68 (14,5)	0,03	12.6

*Qui-quadrado de Pearson; n = frequência absoluta; % = frequência relativa.

Fonte: elaborado pelos autores.

Discussão

O presente estudo descreveu os padrões de resistência para os microrganismos gram-negativos associados, mais frequentemente, com ITU de origem comunitária com foco nos antibióticos utilizados na terapia. Embora alguns estudos tenham descrito aumento das taxas de resistência em isolados urinários de origem comunitária (10, 4), este estudo é o primeiro da região metropolitana de Goiânia que demonstra a variação no crescimento da resistência aos antimicrobianos. Os achados da pesquisa constituem conhecimento necessário para a instituição da terapia empírica no tratamento da ITU de origem comunitária.

Os dados demográficos apresentados indicam que as mulheres da faixa etária reprodutiva constituíram o principal grupo de pacientes adultos com ITU, também descrito em outros estudos (11, 4). As ITU em homens adultos é rara, mas as mulheres são especialmente propensas a essas infecções; isto se deve ao menor comprimento da uretra, a anormalidades anatômicas e urológicas funcionais, à idade avançada e a alterações hormonais. A colonização do introito vaginal e periuretral com uropatógenos, assim como os intercursos sexuais, a gravidez e a alteração da microbiota vaginal também contribuem para o desenvolvimento de ITU (12, 13, 14).

A maior prevalência de ITU entre as mulheres foi causada por *E. coli* (89,5%) e *K. pneumoniae* (80,1%) e, entre os homens, por *P. mirabilis* (26,6%), que são dados corroborados por outros estudos (2, 15). Dentre os uropatógenos, a *E. coli* é a enterobactéria que frequentemente está associada com ITU de origem comunitária, provavelmente pela capacidade de colonizar o trato urinário (16).

Taxas maiores de infecção ocorreram na faixa etária entre 19 e 59 anos, para ambos os sexos. Essa faixa etária possui características que podem favorecer a ITU. Entre as mulheres e homens jovens, o uso de contraceptivos espermicidas, a atividade sexual ativa, a variedade de parceiros e outras formas de atividade sexual, como a relação anal, aumentam o risco de ITU em ambos os sexos (17, 18). Entre as mulheres, o período pós-menopausa, as alterações genitourinárias e imunitárias poderão relacionar-se com maior prevalência de ITU (15).

Ainda que as ITU em mulheres sejam mais recorrentes do que em homens, nestes, a prevalência de bactérias resistentes foram significativamente maior, como também foi demonstrado em outra publicação

(4). As ITU são mais complicadas em homens, requerendo maior tempo de tratamento, o que pode contribuir para o desenvolvimento da resistência bacteriana aos antimicrobianos, frequentemente usados no tratamento dessas infecções (19). A pressão evolutiva em mulheres pode ter aumentado as defesas no trato urinário contra infecção bacteriana, em resposta às infecções repetitivas por patógenos frequentemente associados com a ITU. Além disso, a expressão de níveis mais elevados de citocinas pró-inflamatórias locais contribui para que as infecções sejam menos graves no sexo feminino (20)

O crescimento da resistência bacteriana aos antimicrobianos era identificado somente em infecções hospitalares; entretanto, tal evento tem sido crescente em isolados de ITU de origem comunitária. Neste estudo, foi identificada elevada prevalência de resistência aos antimicrobianos usados no tratamento de ITU comunitária. A prevalência da resistência à Nitrofurantoína para *K. pneumoniae* e *P. mirabilis* foi maior quando comparada com *E. coli*, que teve o crescimento da resistência de 5,7% no período em estudo. No geral, a resistência à Nitrofurantoína é incomum e seu uso é apropriado devido à biodisponibilidade oral (80%) e excreção inalterada na urina (25%), além da propensão mínima a efeitos adversos (21, 7, 22, 4). Porém, o seu uso no tratamento de ITU masculina não é recomendado devido à possibilidade de infecção concomitante da próstata, onde o medicamento não atinge concentrações terapêuticas (23).

A elevada resistência de *K. pneumoniae* e *P. mirabilis* à Nitrofurantoína identificada desaconselha o seu uso empírico no tratamento de ITU comunitária. A alta prevalência da resistência para *P. mirabilis* é justificada por ela ser constitucional resistente (24, 25). As altas proporções de resistência para esse antimicrobiano devem-se ao provável aumento do consumo para tratamento e profilaxia em nível comunitário (26, 23).

A resistência ao Ácido Nalidíxico foi superior a 10% para os microrganismos testados e o crescimento da resistência foi de 17,0% para *K. pneumoniae*, que pode apresentar resistência cruzada com outras quinolonas (27). A resistência cruzada ao Ácido Nalidíxico prediz falha terapêutica com o

uso de fluoroquinolonas (28, 29). Portanto, sua aplicação no teste de susceptibilidade é útil como marcador preditivo de resistência para quinolonas. O aumento observado na resistência dos microrganismos em estudo ao Ácido Nalidíxico pode ser uma indicação da emergência iminente e da propagação da resistência total à Ciprofloxacina na região.

Neste estudo, a prevalência da resistência à Ciprofloxacina foi maior que 10% e o crescimento da resistência foi de 5,2% em *K. pneumoniae* e 17,4% em *E. coli*. Em tempos da expansão da resistência bacteriana, é importante considerar as diferenças regionais do padrão de resistência dos microrganismos relacionados com ITU comunitária. Seu uso deve ser restrito ao tratamento de ITU complicada (7). A localidade com alta prevalência dessa resistência deve definir critérios locais para seu uso empírico, uma vez que seu uso indiscriminado pode selecionar microrganismos resistentes a essa classe de antimicrobianos (10). Quando a taxa de resistência a quinolonas for superior a 10% (7), o seu uso deve ser mediante conhecimento prévio do antibiograma.

As fluoroquinolonas são antimicrobianos de largo espectro, usados frequentemente no tratamento empírico de ITU comunitária. Essa classe de antimicrobianos possui excelente biodisponibilidade e atinge altas concentrações na urina. Porém, o aumento da resistência a outras classes de antimicrobianos levou ao uso indiscriminado no tratamento empírico de ITU, o que pode ter contribuído para o aumento da sua resistência (10). O aumento da resistência aos antimicrobianos para o tratamento da ITU comunitária encoraja o uso de antimicrobianos de amplo espectro, o que pode causar o aumento da pressão seletiva e a seleção de bactérias mais resistentes.

O estudo demonstrou que a taxa de resistência para Amoxicilina/Clavulanato foi baixa e, em todo o período do estudo e para todos os microrganismos analisados, diminuiu o crescimento da resistência para esse antimicrobiano. Apesar das baixas taxas de resistência, o uso desse antimicrobiano é considerado inapropriado para o tratamento empírico de ITU não complicada por apresentar eficácia inferior e maiores efeitos adversos. Entretanto, ele deverá ser uma alternativa quando outros medicamentos não puderem ser usados (7, 30).

Considerando o alto nível de resistência aos antimicrobianos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) estabeleceu regras de prescrição e

vendas dos antibióticos em drogarias (31). Contudo, o impacto dessa medida de controle do uso de antimicrobianos, na região onde foi realizado este estudo e no Brasil, não é conhecido e são necessários estudos de abrangência nacional e regional para avaliar o impacto dessas medidas. Destaca-se a importância da vigilância em intervalos específicos no nível local, a fim de orientar as recomendações para o tratamento empírico e a prevenção de uso abusivo de antibióticos.

A principal força deste estudo é que ele se baseia em um grande banco de dados formado com os resultados fornecidos pelos laboratórios clínicos de grande porte e abrangência territorial. Entretanto, ele possui limitações relacionadas com a falta de dados relevantes, como: manifestações clínicas (motivo da solicitação do exame, quadro clínico); comorbidades associadas; história de infecção prévia e exposição recente a antibióticos nos últimos 30 dias; hospitalização ou internação em estabelecimentos de longa permanência e o uso de cateter urinário permanente. Contudo, esta investigação traz resultados importantes para direcionar a terapia empírica nas ITU de origem comunitária.

Portanto, os resultados deste estudo mostram que houve maior prevalência de ITU comunitária entre as mulheres; no entanto, o percentual de resistência bacteriana foi maior no sexo masculino. Foi identificado o aumento da resistência para Ácido Nalidíxico, Ciprofloxacina, Levofloxacina e Amoxicilina/Clavulanato. A Nitrofurantoína e as Quinolonas não são indicadas para o tratamento empírico de ITU de origem comunitária.

Referências

- 1 - Gales AC, Jones RN, Gordon KA, Sader HS, Wilke WW, Beach ML, *et al.* Activity and spectrum of 22 antimicrobial agents tested against urinary tract infection pathogens in hospitalized patients in Latin America: report from the second year of the SENTRY antimicrobial surveillance program (1998). *J Antimicrob Chemother.* 2000;45(3):295–303. Doi:10.1093/jac/45.3.295.
- 2 - Costa T L; Ferreira R; Neves J; Almeida. Frequency and Antibiotic Resistance of Bacteria Implicated in Community Urinary Tract Infections in

North Aveiro Between 2011 and 2014. *Microb Drug Resist.* 2018;24(4):493-504. Doi: 10.1089/mdr.2016.0318.

3 - Fallah F, Parhiz S, Azimi L, Rashidan M. Distribution and Antibiotic Resistance Pattern of Bacteria Isolated from the Patients with Community-Acquired Urinary Tract Infections in Iran: A Cross-Sectional Study. *International Journal of Health Studies.* 2018;4(2):14-19. Doi: <http://dx.doi.org/10.22100/ijhs.v4i2.631>.

4 - Veronica Z, Huttner A, Harbarth S, Kronenberg A, Huttner B. Antimicrobial resistance trends in *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Proteus mirabilis* urinary isolates from Switzerland: retrospective analysis of data from a national surveillance network over an 8-year period (2009–2016). *Swiss Med Wkly.* 2019;149:w20110. Doi:10.4414/smw.2019.20110.

5 - Sood S, Gupta R. Antibiotic Resistance Pattern of Community Acquired Uropathogens at a Tertiary Care Hospital in Jaipur, Rajasthan *Indian Journal of Community Medicine* 2012;37(1): 39-44. Doi: 10.4103/0970-0218.94023.

6 - Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Clin Infect Dis* 1999;29:745-758. Doi: 10.1086/520427

7 - Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG. Infectious Diseases Society of America; European Society for Microbiology and Infectious Diseases. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin. Infect. Dis.* 2011;52(5):103-120. Doi: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciq257>

- 8 - Fihn SD. Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med* 2003; 349:259-66. Doi: 10.1056/NEJMcp030027
- 9 - Clinical Laboratory and Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial, 2015 [Acesso em: 19 mar. 2020];2:0-240. Disponível em: <http://www.facm.ucl.ac.be/intranet/CLSI/CLSI-2015-M100-S25-original.pdf>.
- 10 - Terahara F, Nishiura H. Fluoroquinolone consumption and *Escherichia coli* resistance in Japan: an ecological study. *BMC Public Health*, 2019;19:426. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6804-3>
- 11 - Norouzian H, Shahrokhi N, Sabeti S, Bouzari S, Pooya M. Evaluation of Quinolone Resistance in *Escherichia coli* Isolates Recovered from Urine and Feces of Patients with Acute or Recurrent Urinary Tract Infection. *J. Med. Microbiol. Infect. Dis.* 2019;7(4):120-126. Doi: 10.29252/JoMMID.7.4.120
- 12 - Czaja CA, Stamm WE, Stapleton AE, Roberts PL, Hawn TR, Scholes D, Samadpour M, et al. Prospective cohort study of microbial and inflammatory events immediately preceding *Escherichia coli* recurrent urinary tract infection in women. *J Infect Dis.* 2009; 200:528-536 Doi: 10.1086/600385
- 13 - Kline KA, Schwartz DJ., Gilbert NM, Lewis A.L. Impact of host age and parity on susceptibility to severe urinary tract infection in a murine model, *PLoS One* 9 (2014), e97798.
- 14 - Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am.* 2014; 28:1–13. Doi: 10.1016/j.idc.2013.09.003
- 15 - Curto C, Rosendo I, Santiago L. Antimicrobial Susceptibility Patterns in Outpatient Urinary Tract Infection in the District of Coimbra, Portugal: A Cross-Sectional Study. *Acta Med Port.* 2019;32(9):568-575. Doi <https://doi.org/10.20344/amp.10862>

16 - Das R, Chandrasekhar TS, Joshi HS, Gurung M, Shreshtha N, Shivananda PG. Frequency and susceptibility profile of pathogens causing urinary tract infections at a tertiary care hospital in western Nepal. *Singapore Med J* 2006 [Acessado em: 13 mar. 2020];474:281-285. Disponível em: <https://www.sma.org.sg/smj/4704/4704a5.pdf>.

17 - Harrington RD, Hooton TM. Urinary tract infection risk factors and gender. *J Gend Specif Med*. 2000;3(8):27-34.

18 - Lema VM. Urinary tract infection in young healthy women following heterosexual anal intercourse: Case reports. *Afr J Reprod Health* 2015 [Acessado em: 3 nov. 2019];19(2): 133-138. Disponível em: <http://www.bioline.org.br/pdf?rh15029>.

19 - Lagacé-Wiens PRS, Simner PJ, Forward KR, Taylor F, Adam HJ, Decorby M , et al., Analysis of 3789 In- And Outpatient Escherichia Coli Isolates From Across Canada-results of the CANWARD 2007-2009 Study *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011;69(3):314-319. Doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2010.10.027.

20 - Olson PD, Hruska KA, Hunstad DA. Androgens Enhance Male Urinary Tract Infection Severity in a New Model. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Jun;27(6):1625-34. Doi: 10.1681/ASN.2015030327.

21 - Nicolle LE. Urinary tract infection: traditional pharmacologic therapies. *The American Journal of Medicine*, 2002;113(1):35–44. Doi:10.1016/s0002-9343(02)01058-6

22 - Stewardson AJ, Vevoort J, Adriaenssens N, Coenen S, Godycki-Cwirko M, Kowalczyk A et al. Effect of outpatient antibiotics for urinary tract infections on antimicrobial resistance among commensal Enterobacteriaceae: a multinational prospective cohort study. *Clin. Microbiol. Infect*. 2018;24:972-979. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.12.026>

23 - Huttner A, Verhaegh EM, Harbarth S, Muller AE, Theuretzbacher U, Mouton JW. Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Antimicrob. Chemother*, 2015;70:2456-2464, 2015. Doi:10.1093/jac/dkv147
Doi: 10.1093/jac/dkv147

24 - Cunha, M. A. et al. Antibiotic resistance patterns of urinary tract infections in a northeastern Brazilian capital. *Rev Inst Med Trop*. 2016;58:2 Disponível em:
<https://doi.org/10.1590/S1678-9946201658002>

25 - Ahmed SS, Shariq A.; Alsalloom, A.A.; Babikir, I.H.; Alhomoud, B.N. Uropathogens and their antimicrobial resistance patterns: Relationship with urinary tract infections. *Int. J. Health. Sci. (Qassim)*. 2019 [Acessado em; 13 mar. 2020];13(2):48–55. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6436442/pdf/IJHS-13-48.pdf>.

26 - Yuksel S, Ozturk B, Kavaz A, Ozcakar ZB, Acar A, Guriz H, et al. Antibiotic resistance of urinary tract pathogens and evaluation of empirical treatment in Turkish children with urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2006; 28: 413-416.

27 - Williams PCM, Berkley JA. Guidelines for the treatment of dysentery (shigellosis): a systematic review of the evidence. *Paediatrics and International Child Health*. 2018; 38(sup1):S50–s65. Doi: <https://doi.org/10.1080/20469047.2017.1409454>

28 - Hakanen A, Kotilainen OP, Jalava J, Siitonen A, Huovien P. Detection of decrease fluoroquinolone susceptibility in *Salmonellas* and validation of nalidixic acid screening test. *J. Clin. Microbiol.*, 1999 [Acessado 6 jan. 2020];37:3572-3577. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC85694/pdf/jm003572.pdf>.

29 - Jacoby GA, Strahilevitz J, Hooper DC. Plasmid-mediated quinolone resistance. *Microbiol Spectr*. 2014; 2(2): 10.1128/microbiolspec.PLAS-0006-2013. Published online 2014 Oct 24. Doi: 10.1128/microbiolspec.PLAS-0006-

2013

30 - Cueto M, Aliaga L, Alós JI, Canut A, Los-Arcos I, Martínez JA, et al. Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tract infection: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35(5):314–320. Doi: 10.1016/j.eimc.2016.11.005

31 - Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 44, de 26 de outubro de 2010. Dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição médica, isoladas ou em associação e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, 28 de outubro de 2010, Seção 1, p. 76-77. [Acessado 13 jan. 2020]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0044_26_10_2010.html.

CONCLUSÃO

O crescimento da resistência bacteriana aos antimicrobianos era identificado somente em infecções hospitalares; entretanto, tal evento tem sido crescente em isolados de ITU de origem comunitária. Neste estudo, foi identificada elevada prevalência de resistência aos antimicrobianos usados no tratamento de ITU comunitária.

Os resultados deste estudo mostram que houve maior prevalência de ITU comunitária entre as mulheres; no entanto, o percentual de resistência bacteriana foi maior no sexo masculino. Foi identificado o aumento da resistência para Ácido Nalidíxico, Ciprofloxacina, Levofloxacina e Amoxicilina/Clavulanato. A Nitrofurantoína e as Quinolonas não são indicadas para o tratamento empírico de ITU de origem comunitária.

REFERÊNCIAS

- ABD EL GHANY, M. *et al.* Genomic characterization of NDM-1 and 5, and OXA-181 carbapenemases in uropathogenic *Escherichia coli* isolates from Riyadh, Saudi Arabia. **PLoS One.**, v. 13, n. 8, p. e0201613, 15 Aug., 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201613>
- ABDUZAIMOVIC, A. *et al.* Antibiotic resistance in urinary isolates of *Escherichia coli*. **Mater Sociomed.**, v. 28, n. 6, p. 416-419, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.5455/msm.2016.28.416-419>
- ABEJEW, A. A.; DENBOBA, A. A.; MEKONNEN, A. G. Prevalence and antibiotic resistance pattern of urinary tract bacterial infection in Dessie area, North-East Ethiopia. **BioMed Central**, v.7, p.687, 2014.
- Abraham, E. P., and E. Chain. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. **Rev. Infect. Dis.**, n. 10, p. 677-678, 1940.
- ADDAZIO, L.B.; MORAES, S.R. Microrganismos isolados de infecção do trato urinário da comunidade. **Revista Saúde**, Vassouras – RJ, v. 6, n. 1, p. 11-13, jan./jun., 2015.
- AGUINAGA, A. *et al.* Infecciones del tracto urinario. Estudio de sensibilidad antimicrobiana en Navarra. **Anales Sis San Navarra [online]**. v. 41, n. 1, p. 17-26, 2018. ISSN 1137-6627. <http://dx.doi.org/10.23938/assn.0125>.
- AL-BADR, A.; AL-SHAikh, G. Recurrent Urinary Tract Infections Management In Women-A review. **Sultan Qaboos Univ Med J.**,v. 13, n. 3, p.359-367, Aug., 2013,. [Published *online* 2013]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3749018/?report=classic>. Acesso em: 20 set. 2019.
- ALI, I. *et al.* Prevalence of multidrug resistant uropathogenic *Escherichia coli* in Potohar region of Pakistan. **Asian Pac. J. Trop. Biomed.**, v. 6, n. 1, p. 60-66, Jan., 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2015.09.022>
- ALVES, D. M. S.; 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**, Rio de Janeiro, v. 11, n. 38, p. 1-12. 2016. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.5712/rbmfc11\(38\)1187](http://dx.doi.org/10.5712/rbmfc11(38)1187)
- ARTERO, E. A. *et al.* Infección urinaria en el anciano. **Rev. Clin. Esp.** Elsevier Espana, v. 219, n. 4, p. 189-193, 2019. Disponible en Internet el 14 de febrero de 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rce.2018.10.009>
- ASADI KARAM, M.R.; HABIBI, M.; BOUZARI, S. Urinary tract infection: Pathogenicity, antibiotic resistance and development of effective vaccines against Uropathogenic *Escherichia coli*. **Mol Immunol.** v. 108, p. 56-67. Apr. 2019. DOI: 10.1016/j.molimm.2019.02.007

BANDEIRA, M. *et al.* Insights sobre biofilmes de *Klebsiella pneumoniae* montados em diferentes superfícies usando abordagens fenotípicas e genotípicas. **microorganisms**, v. 5, n. 2, p. 16, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/microorganisms5020016>

BARTLETT, J. G.; MUNDY, L. M. Community-acquired pneumonia. **N. Engl. J. Med.**, v. 333, p. 1618-1624, 1995. DOI: 10.1056/NEJM199512143332408

BARTOLETTI, R. *et al.* Treatment of urinary tract infections and antibiotic stewardship. **Eur. Urol. Suppl.**, v. 15, n. 4, p. 81-87, Jul. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.eursup.2016.04.003>

BARTON Gregory M. A calculated response: control of inflammation by the innate immune system. **JCI The Journal of Clinical Investigation**, v. 118, p. 413-420, 2008. doi:10.1172/JCI34431.

BARTOSZEWICZ, M.; RYGIEL, A. Biofilm jako podstawowy mechanizm zakazenia miejsca operowanego-metody prewencji w leczeniu miejscowym. **Chir. Pol.**, v. 8, n. 3, p. 171-178, 2006. Disponível em: https://journals.viamedica.pl/chirurgia_polska/article/view/28890/23659

BERMÚDEZ, J. P. J.; SOLÍS, K. D. C.; JIMÉNEZ, N. K. C. Manejo de infecciones del tracto urinario. Management of the urinary tract infections. **Rev. Costarricense de Salud Pública**, v. 26, n. 1, p. 1-10, 2017.

BERNARDINI, A. *et al.* The intrinsic resistome of *Klebsiella pneumoniae*. **International Journal of Antimicrobial Agents**. v. 53, n. 1, p. 29-33, 2019. Doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.09.012>

BERTONI, G. *et al.* Etiología y resistencia a antimicrobianos de la infección no complicada del tracto urinario. **Medicina (B. Aires)**, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, v. 77, n. 4, p. 304-308, ago. 2017. Disponível em: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802017000400009&lng=es&nrm=iso. Acesso em: 26 nov., 2019.

BLAETTLER, L. *et al.* Secular trend and risk factors for antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolates in Switzerland 1997-2007. **Infection.**, v. 37, n. 6, p. 534-539. Dec 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s15010-009-8457-0>.

BLAIR, J.M. *et al.* Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance. **Nature Reviews Microbiology**, v.13, n.1, p.42-51, 2015.

BONKAT, G. *et al.* Guidelines on Urological Infections. Arnhem: **European Association of Urology**. p. 9, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria n. 2.616, de 12 de maio de 1998**. Brasília: MS/GM, 1998.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde**. Brasília: Anvisa, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Plano de ação nacional de prevenção e controle da resistência aos antimicrobianos no âmbito da saúde única 2018-2022 (PAN-BR)**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

CALCAGNI, E.; ELENKOV, I. Stress system activity, innate and T helper cytokines, and susceptibility to immune-related diseases. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1069, n. 1, p. 62-76, 2006.

CARROLL, K. C.; HOBDEN, J. A. Pathogenesis of Bacterial Infection. **Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology**, McGraw-Hill Education, 2016.

CASSINI, A. *et al.* Burden of Six Healthcare-Associated Infections on European Population Health: Estimating Incidence-Based Disability-Adjusted Life Years through a Population Prevalence-Based Modelling Study. **PLoS Med.**, v. 13, n. 10, p. e1002150, 18 Oct. 2016, Doi: 10.1371/journal.pmed.1002150.

CASTRILLÓN, J. D. *et al.* Etiología y perfil de resistencia antimicrobiana en pacientes con infección urinaria. **Infectio**, v. 23, n. 1, p. 45-51, 2019.

Centres for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Atlanta, 2013. <http://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf> (accessed Jan 17, 2015).

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

CIONTEA, A. S. *et al.* In vitro antimicrobial resistance of urinary Escherichia coli isolates from outpatients collected in a laboratory during two years, 2015–2017. **Roum Arch Microbiol Immunol.**, v. 77, n. 1, p. 28-32, 2018.

CORREIA, C. *et al.* Etiologia das infecções no tracto urinário e sua Susceptibilidade aos Antimicrobianos. **Acta Médica Portuguesa**, v.20, p.543-549, 2007.

COSTA, L.C. *et al.* Urinary infection in outpatients: prevalence and profile of antimicrobial resistance. **Rev. Bras. de Anal. Clin.**, v. 42, n. 3, p. 169-174, 2010.

CUNHA, M. A. *et al.* Antibiotic resistance patterns of urinary tract infections in a northeastern Brazilian capital. **Rev Inst Med Trop**. São Paulo, v. 58, Epub, 23 Feb. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1678-9946201658002>

CURTO, C.; ROSENDO, I.; SANTIAGO, L. Antimicrobial Susceptibility Patterns in Outpatient Urinary Tract Infection in the District of Coimbra, Portugal: A Cross-Sectional Study. **Acta Med Port**. v. 32, n. 9, p. 568-575, Sep. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.20344/amp.10862>

DADI, B. R. *et al.* Drug resistance and plasmid profile of uropathogenic Escherichia coli among urinary tract infection patients in Addis Abeba. **J. Infect. Dev. Ctries.**, v.

12, n. 08, p. 608-615, 31 Aug., 2018. Disponível em:
<https://doi.org/10.3855/jidc.9916>.

Dalhoff A. Global fluoroquinolone resistance epidemiology and implications for clinical use. **Interdiscip Perspect Infect Dis.**, v. 2012, p. 1-37, 2012. doi: 10.1155/2012/976273.

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

DONLAN, Rodney M. Biofilms: Microbial Life on Surfaces. **Emerging infectious Diseases**. Perspective, v. 8, n. 9, Sep. 2002. <https://doi.org/10.3201/eid0809.020063>

DRZEWIECKA, D.; SIDORCZYK, Z. Charakterystyka gatunku *Proteus penneri* - warunkowych patogenów człowieka. **Post Mikrob.**, v. 44, p. 113-126, 2005. Disponível em: <http://pm.microbiology.pl/web/archiwum/pm4422005f.pdf#page=29>

ERB, S. *et al.* Basic patient characteristics predict antimicrobial resistance in E.coli from urinary tract specimens: a retrospective cohort analysis of 5246 urine samples. **Swiss Med Wkly**. v.148, p. w14660, 15 Nov. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.4414/smw.2018.14660>

ESTRADA, I. M. *et al.* Review Article Immunomodulatory Effects of 17 β -Estradiol on Epithelial Cells during Bacterial Infections. **Hindawi Journal of Immunology Research**. v. 2018, Article 11 ID 6098961, Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2018/6098961>

FALAGAS, M. E.; KARAGEORGOPOULOS, D.E. Extended-spectrum beta-lactamases-producing organisms. **J. Hosp. Infecto**. v. 43, p. 345-254, 2009.

FERREIRA, V. M. *et al.* Infecções comunitárias do trato urinário em Divinópolis, MG: avaliação do perfil de resistência bacteriana e do manejo clínico. **Rev. Bras. Med. Fam. Comunidade**, Rio de Janeiro, v. 2, n. 39, p. 1-13, 2017. Disponível em: <https://www.rbmf.org.br/rbmfc/article/view/1553/869> <http://dxdoi.org/110.5712>.

FOXMAN, B. The epidemiology of urinary tract infection. **Nat. Rev. Urol.** v. 7, n. 12, p. 653-60, 2010. pmid:21139641.

FOXMAN, B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. **Infect. Dis. Clin. North Am.**, v. 28, p. 1-13, 2014. DOI: 10.1016/j.idc.2013.09.003

FLORES-MIRELES, A. L. *et al.* Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. **Nature reviews microbiology**, v. 13, p. 269-84, 2015.

FRIEDMAN, A. N. D.; TEMKIN, E.; CARMELI, Y. The negative impact of antibiotic resistance. **Clin. Microbiol. Infect.**, v. 22, n. 5, p. 416-22, May, 2016.

FRIERI, M.; KUMAR, K.; BOUTIN, A. Antibiotic resistance. **Journal of Infection and Public Health**, v. 10, Ed. 4, p. 369-378, jul.-ago. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2016.08.007>

GALATTI L. et al. Antibiotic prescribing for acute and recurrent cystitis in primary care: a 4 year descriptive study. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 57, n. 3, p. 551-556, 2006.

GOMES, I. et al. Urinary tract infections in pregnancy. **Acta Obstet. Ginecol. Port.Coimbra**, v. 11, n. 4, out. 2017. Disponível em: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1646-58302017000400004

GUBERMAN, C.; GREENSPON, J.; GOODWIN, M. Renal, urinary tract, gastrointestinal and dermatologic disorders in pregnancy. In: DECHERNY, A. H. et al. (ed.) **Current diagnosis and treatment obstetrics and gynecology**. 10. ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2007. p. 374-85.

GUERRA JÚNIOR, G. E. S. et al. Urinary tract infections: frequency and etiology in outpatients. **Revista Unimontes Científica**. Montes Claros, v. 20, n. 1, jan./jun. 2018. (ISSN 2236-5257)

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

GUPTA, K.; TRAUTNER, B. Diagnosis and management of recurrent urinary tract infections in non-pregnant women. **BMJ**, 346, p. f3140, 2013.

HARPER, M.; FOWLIS, G. Management of urinary tract infections in men. Trends in Urology, **Gynaecology & Sexual Health**. v. 12, n. 1, p. 30-5, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/tre.8>

HAWKEY, P. M. The growing burden of antimicrobial resistance. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 62, Edição suppl 1, p. i1-i9, set., 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jac/dkn241>

HEIDAR, N. F. A. et al. Management of urinary tract infection in women: a practical approach for everyday practice. **Urol Ann.**, v. 11, n. 4, p. 339-346, out.-dez., 2019. doi:10.4103 / UA.UA_104_19

HENRIQUES, B.; VASCONCELOS, C.; CERCA, N. A importância dos biofilmes nas infecções nosocomiais – O estado da arte. **Arq Med. Porto**, v. 27, n. 1, fev. 2013.

HIRSCH, E. F. The Treatment of Infected Wounds, Alexis Carrel's contribution to the care of wounded soldiers during World War I. **J Trauma**. v. 64, n. 3 Supl., p. S209-10, mar de 2008. Doi: 10.1097/TA.0b013e31816b307d.

HITZENBICHLER, F. *et al.* Antibiotic resistance in E.coli isolates from patients with urinary tract infections presenting to the emergency department. **Infection**, v. 46, n. 3, p. 325-331. Jun. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s15010-018-1117-5>

HOLMES, A. H. *et al.* Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. **Lancet**, v. 387, n. 10014, p. 176-87, Jan. 2016.

HORCAJADAS, J. P.; GARCÍA-PALOMO, D.; FARIÑAS, M. C. Treatment of uncomplicated lower urinary tract infection. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v. 23, n. S4, p. 22-27, Dic. 2005.
<https://doi.org/10.1157/13091445>

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

INGELFINGER, J. R.; SCHAEFER, F.; KALANTAR-ZADEH, K. Averting the legacy of kidney disease-focus on childhood. **J. Bras. Nefrol.**, v. 38, n. 1, p. 1-7, 2016.

INGERSOLL, M. A. Sex differences shape the response to infectious diseases. **PLoS Pathog**, v. 13, n. 12, p. e1006688, 2017.
DOI.org/10.1371/journal.ppat.1006688

ISBERG, H. K. *et al.* Uncomplicated urinary tract infections in Swedish primary care; etiology, resistance and treatment. **BMC Infect Dis.**, v. 19, p. 155, Feb. 2019. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3785-x>.

JABALAMELI, F. *et al.* Prevalence of metallo- β -lactamase-encoding genes among carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from burn patients in Iran. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** Uberaba, v. 51, n. 3, Apr./June, 2018.

JACOBSEN, S. M.; SHIRTLIFF, M. E. *Proteus mirabilis* biofilms and catheter-associated urinary tract infections. **Virulence**, v. 2, p. 460-465, 2011.

KARCHMER, A. W. Staphylococcus aureus and Vancomycin: the Sequel. **Ann Intern Med.**, v. 115, p. 739-741, 1991. DOI:10.7326/0003-4819-115-9-739

KAZEMIER, B. M. *et al.* Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 15, n. 11, p. 1324-1333, nov., 2015. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00070-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00070-5).

KHATRI, S. *et al.* Biofilm production in relation to extended spectrum beta-lactamase production and antibiotic resistance among uropathogenic Escherichia coli. **Janaki Medical College J. Med. Sci.**, v. 5, n. 1, p. 61-63, Aug., 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3126/jmcjms.v5i1.17989>.

KLEIN, S.; FLANAGAN, K. Sex differences in immune responses. **Nat. Rev. Immunol.**, v. 16, p. 626-638, 2016. doi:10.1038/nri.2016.90

KOLWZAN, B. Analiza zjawiska biofilmu-warunki jego powstawania i funkcjonowania. **Ochr Sr.**, v. 33, n. 4, p. 3-14, 2011. Disponível em: <http://yadda.icm.edu.pl/yadda/element/bwmeta1.element.baztech-article-BPOB-0044-0001>

KOT, B. *et al.* Virulence factors, biofilm-forming ability, and antimicrobial resistance of urinary Escherichia coli strains isolated from hospitalized patients. **Turk. J. Med. Sci.**, v. 46, n. 6, p. 1908-1914, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3906/sag-1508-105>

KRESKEN, M. *et al.* Comparative in vitro activity of oral antimicrobial agents against Enterobacteriaceae from patients with community-acquired urinary tract infections in three European countries. **Clin. Microbiol. Infect.**, v. 22, n. 1, p. 63.e1-63.e5, Jan. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.08.019>

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

KWIECINSKA-PIROG, J. *et al.* Proteus mirabilis biofilm - Qualitative and quantitative colorimetric methods-based evaluation. **Braz. J. Microbiol.** São Paulo, v. 45, n. 4, out./dez. 2014. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-83822014000400037

LAVIGNE, J. P. *et al.* Resistance and virulence potential of uropathogenic Escherichia coli strains isolated from patients hospitalized in urology departments: a French prospective multicentre study. **J. Med. Microbiol.**, v. 65, n. 6, p. 530-537, Jun. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000247>

LEVISON, W. **Microbiologia Médica e Imunologia**. Tradução: Martha Maria Macedo Kyaw. 10. ed. Dados Eletrônicos. Porto Alegre: AMGH, 2011.

LIN, W. H. *et al.* Clinical and microbiological characteristics of Klebsiella pneumoniae from community-acquired recurrent urinary tract infections. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 33, n. 9, p. 533-539, 2014.

LIVERMORE, D. M. Epidemiologia Atual e Resistência Crescente de Patógenos Gram-Negativos. **J-coreano Intern. Med.**, v. 27, n. 2, p. 128-142, jun., 2012. Doi: 10.3904 / kjim.2012.27.2.128

LO, D. S. Infecção do trato urinário adquirida na comunidade: idade e etiologia dependente do gênero. **J. Bras. Nefrol.** São Paulo, v. 35, n. 2, p. 93-98, jun. 2013. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002013000200003&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 27 de maio de 2019. <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20130016>.

MAGLIANO, E. *et al.* Gender and Age-Dependent Etiology of Community-Acquired Urinary Tract Infections. **The Scientific World Journal**, v. 2012, p. 3495-97, Apr., 2012.

MARTINEZ, P.; GARZÓN, D.; MATTAR, S. CTX-M-producing Escherichia coli and

Klebsiella pneumoniae isolated from community-acquired urinary tract infections in Valledupar, Colombia. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v.16, n. 5, p. 420-425, 2012.

MARTINS, H. S.; NETO, R. A. B.; VELASCO, I. T. **Medicina de emergência: abordagem prática**. Barueri, SP: Manole, 2016.

MCANINCH, J. W.; LUE, T. F. **Smith & Tanagho's General Urology**. McGraw-Hill Education / Medical (Verlag), 2013.

MACDONALD, P. L.; GARDNER, R. C. Type I error rate comparisons of *post hoc* procedures for I j Chi-Square tables. **Educational and Psychological Measurement**, v. 60, n. 5, p. 735-754, 2000.

MELETIS, G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. **Ther Adv. Infect. Dis.**, v. 3, n. 1, p. 15-21, 2016. Doi: 10.1177 / 2049936115621709

MELO, L. S. *et al.* Urinary tract infection: a cohort of older people with urinary incontinence. **Revista Brasileira de Enfermagem** [Internet], v. 70, n. 4, p. 838-44, 2017 [Thematic Edition "Good Practices: Fundamentals of care in Gerontological Nursing"] DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2017-0141>

MENDO, A. *et al.* Frequency in Urinary Infections on Ambulatory Care - data from a Laboratory in Lisbon. **Rev. Lusofona de Ciências e Tecnologias da Saúde**, Portugal, v. 2, n. 5, p. 216-223, 2008. Disponível em: <http://revistasaude.ulusofona.pt>

MENEZES, R. A. O. *et al.* Prevalência de uropatógenos no laboratório de saúde pública de Macapá - AP entre 2009 e 2012. **RBAC. Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 49, n. 1, p. 80-7, 2017.

MICHNO, M. *et al.* Microbiology and drug resistance of pathogens in patients hospitalized at the Nephrology Department in the South of Poland. **Pol. J. Microbiol.**, v. 67, n. 4, p. 517-524, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.21307/pjm-2018-061>.

MIRZAEI, A. *et al.* Characterization of Antibiotic-Susceptibility Patterns, Virulence Factor Profiles and Clonal Relatedness in *Proteus mirabilis* Isolates from Patients with Urinary Tract Infection in Iran. **Journals Infection and Drug Resistance**, v. 2019, p. 3967-3979, 27 Dec., 2019. DOI <https://doi.org/10.2147/IDR.S230303>.

MORAES, D. *et al.* Prevalência de uropatógenos e perfil de suscetibilidade antimicrobiana em pacientes ambulatoriais de Jataí-GO. **J. Bras. Patol. Med. Laboratório**. Rio de Janeiro, v. 50, n.3, p.200-204, junho de 2014. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442014000300200&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 26 de maio de 2019. <http://dx.doi.org/10.5935/1676-2444.20140015>

MORENA, M. D. S.; SAMPER, M. C. R.; MARTÍNEZ, N. M. Infecciones urinarias. Servicio de Farmacia. Hospital General de Villarrobledo. **Boletín Farmacoterapéutico de Castilla La Mancha**, v. XVIII, n. 2, 2017.

MORRILL, H. J. *et al.* Antimicrobial Resistance of Escherichia coli Urinary Isolates in the Veterans Affairs Health Care System. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 61, n. 5, p. e02236-16, May, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/AAC.02236-16>.

Muller EV, Santos DF, Corrêa NAB. Prevalência de microrganismos em infecções do trato urinário de pacientes atendidos no laboratório de análises clínicas da Universidade Paranaense. **Rev bras anal clin.** Umuarama, PR, v. 40, n. 1, p. 35-37, 2008.

MUNKHDELGER, Y. *et al.* Detection of virulence genes, phylogenetic group and antibiotic resistance of uropathogenic Escherichia coli in Mongolia. **J. Infect. Dev. Ctries.**, v. 11, n. 01, p. 51-57, Jan., 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3855/jidc.7903>.

NAJAR, M. S.; SALDANHA, C. L.; BANDAY, K. A. Approach to urinary tract infections. **Indian J. Nephrol.**, v. 19, n. 4, p. 129-39, Oct. 2009. Doi: 10.4103/0971-4065.59333

NG, T. M. *et al.* Empiric Piperacillin-Tazobactam *versus* Carbapenems in the Treatment of Bacteraemia Due to Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. **PLoS ONE**, v. 11, n. 4, p. e0153696. April, 2016.

NOCUA-BAEZ, L. C. *et al.* Susceptibilidad antimicrobiana de enterobacterias identificadas en infección urinaria adquirida en la comunidad, en gestantes en nueve hospitales de Colombia. **Rev. Colomb. Obstet. Ginecol.** [online]. v. 68, n. 4, p. 275-284. 2017. ISSN 0034-7434. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.18597/rcog.928>.

ÖSTÜRL, H.; OZKIRIMLI, E.; ÖZGÜR, A. Classification of Beta-Lactamases and Penicillin Binding Proteins Using Ligand-Centric Network Models. **Plos One**, February 17, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117874>

OLIVEIRA, A. L. D. *et al.* Mecanismos de resistência bacteriana a antibióticos na infecção urinária. **Revista Uningá Review**, [S.l.], v. 20, n. 3, jan. 2018. ISSN 2178-2571. Disponível em: <http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/view/1598>. Acesso em: 23 set. 2019.

OLIVEIRA, S. M.; SANTOS, L. L. G. Urinary tract infection: epidemiological study in laboratorial records. Infección del trato urinario: estudio epidemiológico en prontuarios de laboratorio. **Journal Health NPEPS**. v. 3, n. 1, p. 198-210, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.30681/252610102843>.

O'Neill, J. (2014). Antimicrobial resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. [Webpage]. Retrieved from: http://amrreview.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf

PATRICK R. *et al.* **Microbiologia Médica**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

PAUL, M. *et al.* Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Appropriate Empiric Antibiotic Therapy for Sepsis. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 54, p. 4851-4863, Nov., 2010. Doi: 10.1128/AAC.00627-10

PODSCHUN, R.; ULLMANN, U. Klebsiella spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. **Clin. Microbiol. Rev.**, v. 11, n. 4, p. 589-603, Oct., 1998.

POLETTI, K. Q.; REIS, C. Suscetibilidade antimicrobiana de uropatógenos em pacientes ambulatoriais na Cidade de Goiânia, GO. **Revi. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 38, n. 5, p. 416-420, 2005.

PRASADA, S. *et al.* Changing antibiotic susceptibility pattern in uropathogenic *Escherichia coli* over a period of 5 years in a tertiary care center. **Infect. Drug Resist.**, v. 12, p. 1439-1443, May, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/IDR.S201849>

Pulcini C, Clerc-Urmes I, Attinsounon CA, Fougnot S, Thilly N. **Antibiotic resistance of Enterobacteriaceae causing urinary tract infections in elderly patients living in the community and in the nursing home: a retrospective observational study.** J Antimicrob Chemother. 2019 1;74(3):775-781. doi: 10.1093/jac/dky488

RAEISPOUR, M.; RANJBAR, R. Antibiotic resistance, virulence factors and genotyping of Uropathogenic *Escherichia coli* strains. **Antimicrob. Resist. Infect. Control.**, v. 7, n. 1, p. 118, Dec., 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0411-4>.

RAMÍREZ-CASTILLO, F. Y. *et al.* An evaluation of multidrug-resistant *Escherichia coli* isolates in urinary tract infections from Aguascalientes, Mexico: cross-sectional study. **Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.**, v. 17, n. 1, p. 34, Dec., 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12941-018-0286-5>

REIS, A. C. *et al.* Ciprofloxacin resistance pattern among bacteria isolated from patients with community-acquired urinary tract infection. **Rev. Inst. Med. Trop.** São Paulo, v. 58, p. 53, July, 2016.

RORIZ-FILHO, J. S. *et al.* Infecção do trato urinário. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 43, n. 2, p. 118-25, 2010. Disponível em: <http://www.fmrp.usp.br/revista>.

RUBEN, F. L. *et al.* Clinical infections in the noninstitutionalized geriatric age group: methods utilized and incidence of infections. The Pittsburgh Good Health Study. **Am. J. Epidemiol.**, v. 141, n. 2, p. 145-57, 1995. pmid: 7817970.

RUPPÉ, E.; WOERTHER, P. L.; BARBIER, F. Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli. **Annals of Intensive Care**, v.5, n. 1, p.21-36, 2015.

SAKINA, F. *et al.* Incidence of multidrug resistance and extended-spectrum beta-lactamase expression in community-acquired urinary tract infection among different age groups of patients. **Indian J. Pharmacol.**; v. 50, n. 2, p. 69-74, Mar-Apr., 2018
Doi: 10.4103/ijp.IJP_200_17.

SANCHEZ, G. V. *et al.* Antibiotic resistance among urinary isolates from female outpatients in the United States in 2003 and 2012. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 60, n. 5, p. 2680-2683, May 2016. Disponível em:
<https://doi.org/10.1128/AAC.02897-15>.

SANTANA, T. C. F. S. *et al.* Prevalência e resistência bacteriana aos agentes antimicrobianos de primeira escolha nas infecções do trato urinário no município de São Luis - MA. **Revista de Patologia Tropical**, Goiânia, v.41, n.4, p. 409-418, out.-dez. 2012. <https://doi.org/10.5216/rpt.v41i4.21704>

SATO AF, *et al.* Nitrito urinário e infecção do trato urinário por cocos gram-positivos. **Jornal Brasileiro de Patologia Médica e Laboratorial**, v. 41, p. 397-404, 2005.

SCHARFF, A. Z. *et al.* Sex differences in IL-17 contribute to chronicity in male versus female urinary tract infection. **JCI Insight**. v. 4, n. 13, p. 122998, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.122998>.

SHAKHATREH, M. A. K. *et al.* Uropathogenic Escherichia coli (UPEC) in Jordan: prevalence of urovirulence genes and antibiotic resistance. **Journal of King Saud University - Science**, v. 31, n. 4, p. 648-652, Oct 2018. Disponível em:
<https://doi.org/10.1016/j.jksus.2018.03.009>

SILVA, A. S. *et al.* Identificação e prevalência de bactérias causadoras de infecções urinárias em nível ambulatorial. **Rev. Bras. Pesq. Saúde**, Vitória, v. 19n. 3, p.69-75, jul.-set., 2017.

SMAILL, F.; VAZQUEZ, J.C. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. **Cochrane Database Syst Rev**. n. 2, p. CD000490, 2007.

Simlai A, Mukherjee K, Mandal A *et al.* Partial purification and characterization of an antimicrobial activity from the wood extract of mangrove plant *Ceriops decandra*. **EXCLI J.** 2016;15;103–112.

SPAULDING, C.N. *et al.* Selective depletion of uropathogenic *E. coli* from the gut by a FimH antagonist. **Nature**. St.Louis, v. 546, p. 528-532, 22 jun., 2017.

STAMM, W. E.; NORRBY, S. R. Urinary tract infections: disease panorama and challenges. **J. Infect. Dis.**, n. 183, p. S1-S4, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1086/318850>

SZWEDA, H.; JÓŹWIK, M. Urinary tract infections during pregnancy - an updated overview. **Dev. Period. Med.**, v. 20, v. 4, p. 263-272, 2016. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28216479>

TALAN, D. A. *et al.* EMERGENCY ID Net Study Group. Fluoroquinolone-resistant and extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* infections in patients with pyelonephritis, United States. **Emerg. Infect. Dis.**, v. 22, n. 9, Sep., 2016.

TANDOGDU, Z.; WAGENLEHNER, F. M. Global epidemiology of urinary tract infections. **Curr. Opin. Infect. Dis.** v. 29, n. 1, p. 73-9, Feb., 2016 Doi: 10.1097/QCO.0000000000000228.

TERLIZZI, M. E.; GRIBAUDO G.; MAFFEI, M. E. Uro Pathogenic *Escherichia coli* (UPEC) Infections: virulence factors, bladder responses, antibiotic, and non-antibiotic antimicrobial strategies. **Front. Microbiol.**, [Review Article], 15 Aug. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01566>

THENMOZHI, S. *et al.* Antibiotic Resistance Mechanism of ESBL Producing Enterobacteriaceae in Clinical Field: A Review. **International Journal of pure & Applied Bioscience**, v. 2, n. 3, p. 207-226, 2014.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**. 10. ed., Porto Alegre: Artmed, 2010.

VAN DER DONK, C. F. M. *et al.* Antimicrobial resistance and spread of multi drug resistant *Escherichia coli* isolates collected from nine urology services in the Euregion Meuse-Rhine. **PLoS One.**, v. 7, n. 10, p. e47707, Oct., 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047707>.

VENTOLA, C. L. The Antibiotic Resistance Crisis: Part 1: Causes and Threats. **P&T Pharmacy and Therapeutics**, v. 40, n. 4, p. 277-283, Apr., 2015.

XU, Y. *et al.* An Evolutionarily Conserved Mechanism for Intrinsic and Transferable Polymyxin Resistance. **Mbio.asm.org.**, v. 9, n. 2, p. e02317-17, 2018. Doi:10.1128/mBio.02317-17.

YAMAJI, R. *et al.* Persistent pandemic lineages of uropathogenic *Escherichia coli* in a college community from 1999 to 2017. **J. Clin. Microbiol.**, v. 56, n. 4, p. e01834-17, 07 Feb., 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/JCM.01834-17>.

YANG, K.; GUGLIELMO, B. J. Diagnosis and treatment of extended-spectrum and AmpC beta-lactamase-producing organisms. **Ann Pharmacother**, v. 41, n. 9, p. 1427-35, 2007. (ISSN: 1542-6270)

ZALEWSKA-PIATEK, B. M.; PIATEK, R. J. Alternative Treatment Approaches of Urinary Tract Infections Caused by Uropathogenic *Escherichia coli* Strains. **Acta Biochim. Pol.** 28 de maio 2019. Doi: 10.18388/abp.2018_2787.[Epubaheadofprint].

ZANATTA, D. A. L.; ROSSINI, M. M.; TRAPANI JÚNIOR, A. Pyelonephritis in Pregnancy: Clinical and Laboratorial Aspects and Perinatal Results. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.** Rio de Janeiro, v. 39, n. 12, Dec. 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1608627>

ZOWAWI, H.M. *et al.* The emerging threat of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in urology. **Nat. Rev. Urol.**, v. 12, p. 570-584, 2015. Doi: <https://doi.org/10.1038/nrurol.2015.199>