



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

Pedro Ernesto Ferreira Miranda

**Padrão e evolução da resistência da *Escherichia coli* em infecção do trato
urinário de origem comunitária.**

Goiânia

2017

Pedro Ernesto Ferreira Miranda

Padrão e evolução da resistência da *Escherichia coli* em infecção do trato urinário de origem comunitária.

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

Área de Concentração: Saúde e Enfermagem

Linha de Pesquisa: Promoção da Saúde

Orientador: Prof. Dr. José Rodrigues do Carmo Filho

Goiânia

2017

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação
Sistema de Biblioteca da PUC Goiás



FOLHA DE APROVAÇÃO

Pedro Ernesto Ferreira Miranda

Padrão e evolução da resistência da *Escherichia coli* em 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.

Aprovada em ____ de _____ de 2017.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. José Rodrigues do Carmo Filho
Presidente da banca

Prof. Dr. Júlio Resplande de Araújo Filho
Membro efetivo, externo ao Programa - Urocenter

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

Prof.^a Dr.^a Adenícia Custódia Silva e Souza
Membro Suplente, interno ao Programa - PUC Goiás

Prof.^a Dr.^a Anaclara Ferreira Tipple
Membro Suplente, externo ao Programa - UFG

DEDICATÓRIA

Dedico esse estudo a todos aqueles que, de alguma maneira, me apoiaram durante toda essa caminhada. Vocês estarão sempre em minha memória.

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

Aos meus pais que sempre me apoiaram e que tornaram esse sonho realidade.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, sempre, em qualquer coisa da vida, agradeço a Deus.

Aos meus pais, Ana Maria e Wagner Miranda, que sempre me incentivaram e acreditaram em mim, me dando carinho, apoio e todo o necessário para me ajudar a ser quem sou hoje.

Ao meu irmão João Cláudio, que sempre me apoiou e incentivou.

À minha companheira, Luana, que me deu suporte emocional e intelectual para enfrentar as adversidades encontradas no caminho.

Agradeço ao Prof. Dr. José Rodrigues do Carmo Filho, que se tornou nesses dois anos não somente um orientador, e sim um mentor cujos ensinamentos guardarei para toda uma eternidade.

Aos professores do Programa de Mestrado em Atenção à Saúde, pela árdua tarefa de nos fazer pesquisadores.

Aos diretores e funcionários dos laboratórios pesquisados pela paciência e incentivo à pesquisa.

RESUMO

MIRANDA, P.E.F. **Padrão e evolução da resistência da *Escherichia coli* em infecção do trato urinário de origem comunitária.** 59 p. Dissertação de Mestrado
– Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia.

As infecções no trato urinário (ITU) correspondem a um dos tipos mais comuns de infecção, tanto comunitária quanto nosocomial, podendo ser causadas por diversos agentes. As ITU causadas por bactérias são mais comuns, tanto em homens quanto em mulheres e a resistência dos microrganismos aos antimicrobianos mais utilizados no combate às ITU aumentam em todo o mundo, sendo a *E. coli* o principal antimicrobiano envolvido nessas infecções. Foi feito um estudo descritivo tipo retrospectivo e prospectivo, no período de 2011 a 2017. Foram analisados 149.179 laudos de uroculturas dos quais 15.255 eram positivas e 10.394 (68,1%) isolados de *E. coli*. A idade média das mulheres foi de $47,6 \pm 21,6$ (mínimo: zero; máximo: 101 anos) enquanto em homens a idade média foi um pouco superior $58,4 \pm 18,4$ (mínimo: zero; máximo: 102 anos). As maiores prevalências de resistência para *E. coli* foram para Ampicilina (57,7%), Ampicilina/Sulbactam (37,9%), Ácido Nalidíxico (35,4%), Trimetropima/Sulfametoxazol (34,0%), Ciprofloxacino (25,9%), Amoxicilina (20,0%), Azitromicina (17,9%), Amoxicilina/Clavulanato (17,7%) e Nitrofurantoína (9,6%), com linha de tendência crescente para todos os antimicrobianos citados acima exceto a Ampicilina/Sulbactam que teve uma tendência de redução da resistência entretanto não estatisticamente significativo. Em relação ao crescimento da resistência, o aumento significativo no teste estatístico foi apenas para o Ciprofloxacino ($p = 0,0022$). Como opção para o tratamento empírico das ITU, devido à resistência encontrada para os antimicrobianos de primeira escolha, podem ser usados a Nitrofurantoína, Macrolídeos e amoxicilina/Clavulanato, até que sejam conhecidos os agentes causadores das infecções e a susceptibilidade aos antimicrobianos testados, devendo ser substituídos por antimicrobiano de espectro reduzido, porém com potência elevada.

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

ABSTRACT

MIRANDA, P.E.F. Pattern and evolution of *Escherichia coli* resistance in urinary tract infection of community origin. 59 p. Dissertação de Mestrado – Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia.

Urinary tract infections (UTIs) are one of the most common types of infection, both community and nosocomial, and can be caused by a variety of agents. As ITU caused by bacteria are more common in both men and women and a resistance of the microorganisms to the antimicrobials most used in the fight against UTIs increase worldwide, an *E. coli* being the main antimicrobial involved in these infections. A retrospective and prospective descriptive study was published between 2011 and 2017. We analyzed 149,179 reports of urocultures, of which 15,255 were positive and 10,394 (68.1%) were isolated from *E.coli*. The mean age of women was 47.6 ± 21.6 (minimum: zero, maximum: 101 years) while in men the mean age was a little higher than 58.4 ± 18.4 (minimum: zero, maximum: 102 years). The highest prevalence of resistance to *E. coli* was for Ampicillin (57.7%), Ampicillin / Sulbactam (37.9%), Nalidixic Acid (35.4%), Trimetopima/Sulfamethoxazole (34.0%), Ciprofloxacin 25.9%), Amoxicillin (20.0%), Azithromycin (17.9%), Amoxicillin / Clavulanate (17.7%) and Nitrofurantoin (9.6%), with increasing trend line for all the mentioned antimicrobials Above except Ampicillin / Sulbactam which had a tendency to reduce resistance between this non-statistically significant. Regarding the growth of resistance, the significant increase without statistical test was only for Ciprofloxacin ($p=0.0022$). As the solution for the empirical treatment of UITs, it can be found in Nitrofurantoin, Macrolides and Amoxicillin/Clavulanate until they are known to be agents responsible for the infections and susceptibility to the antimicrobials tested, and should be replaced with a reduced spectrum antimicrobial with high potency.

Key words: Urinary Tract Infection; Infection of Community Origin; Resistance to Antibiotics; *Escherichia coli*.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Prevalência de urocultura positiva por faixa etária e gênero.	32
-	Goiânia, 2011 a 2016	
Tabela 2	Padrão de susceptibilidade aos antibióticos. Goiânia, 2011 a 2016	33
-		
Tabela 3	Resistência da E.coli aos antibióticos por sexo. Goiânia, 2011 a	33
-	2016	
Tabela 4	Resistência de E. coli distribuída por faixa etária e sexo. Goiânia,	35
-	2011 a 2016	

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Prevalência de uroculturas positivas e sexo, 2011-2016	31
Figura 2 - Evolução da resistência aos β -lactâmicos. Goiânia, 2011 a 2016	36
Figura 3 - Evolução da resistência às quinolonas, nitrofuranos, macrolídeos e sulfonamidas no período de 2011 a 2016	37

LISTA DE SIGLAS

AM	Amoxicilina
AMC	Amoxicilina+clavulanato
AMP	Ampicilina
AMP/SUL	Ampicilina+sulbactam
BGN	Bacilo Gram-negativo
CIP	Ciprofloxacino
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i> (Instituto de Padrões Clínicos e Laboratoriais)
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EDTA	Etilenodiaminotetracético
ESBL	Beta-Lactamases de Espectro Estendido
GO	Goiás
gyrA	DNA girase A
gyrB	DNA girase B
IDSA	<i>Infectious Diseases Society of America</i> (Sociedade Americana de Doenças Infecciosas)
ITU	Infecção no Trato Urinário
LPS	Lipopolissacarídeo
MA	Maranhão
MbL	Metallo- β -lactamase
NAL	Ácido Nalidíxico
NIT	Nitrofurantoína
OXA	Oxacilina
RDC	Resolução Diretoria Colegiada
SHV	Sulfidril Variável
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SXT	Sulfametoxazol+trimetroprima
TEM	Temoniera
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i> (Fator de Necrose Tumoral)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVOS	14
2.1	Objetivo geral	14
2.2	Objetivos específicos	14
3	REVISÃO DA LITERATURA	15
3.1	Infecção no trato urinário	15
3.2	Classificação das infecções do trato urinário e características clínicas	15
3.3	Diagnóstico clínico	16
3.4	Agente etiológico e fatores de patogenicidade	17
3.5	Padrões de resistência	19
3.6	Mecanismos de resistência	21
3.6.1	Produção de β -lactamase	21
3.6.2	Mutação dos genes <i>gyrA</i> , <i>gyrB</i> e <i>ParC</i>	23
3.6.3	Bomba de efluxo e mediado por plasmídeo	23
3.7	Uropatógenos mais envolvidos nas infecções do trato urinário	24
3.8	Epidemiologia das infecções urinárias	25
3.8.1	Panorama mundial	25
3.8.2	Panorama brasileiro	26
4	MATERIAL E MÉTODOS	28
4.1	Tipo de estudo	28
4.2	Localização e período do estudo	28
4.3	População do estudo	28
4.4	Critérios de inclusão e exclusão	28
4.5	Coleta de dados	29
4.5.1	Avaliação da suscetibilidade de <i>E. coli</i>	29
4.6	Variáveis do estudo	30
4.7	Tratamento estatístico	30
4.8	Aspectos éticos	30
5	RESULTADOS	31
6	DISCUSSÃO	38
7	CONCLUSÃO	44
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	44

REFERÊNCIAS	45
ANEXOS	56
ANEXO A – Parecer Consubstanciado do CEP	56
ANEXO B - Declaração Hematologia e Laboratório de Pesquisas Clínicas LTDA.	57
ANEXO C - Declaração Laboratório Médico Oswaldo Cruz	58
ANEXO D - Declaração Laboratório C.A.P.C.	59

1 INTRODUÇÃO

As infecções urinárias estão entre as mais frequentes no mundo. Nos Estados Unidos, no ano 2010, as ITU foram responsáveis por mais de 8 milhões de atendimentos médicos e 1,7 milhões de atendimentos de emergência, com cerca de 350 mil internações (FOXMAN, 2014).

A Infecção do Trato Urinário (ITU) pode ser definida como a invasão e multiplicação bacteriana nos tecidos do trato urinário, desde a uretra podendo chegar até os rins, principalmente através da via ascendente, mas também hematogênica e linfática, sendo uma das infecções bacterianas mais comuns e uma das principais razões para a prescrição de antimicrobianos e, considerada a segunda infecção mais comum em seres humanos (BARBERINO, 2010).

Quando de origem comunitária, a ITU é um dos principais problemas de saúde pública em todo o mundo, responsável por gastos de bilhões de dólares anuais e está relacionada a uma morbimortalidade elevada quando não tratada de maneira correta.

A *Escherichia Coli* é uma bactéria aeróbia, patogênica considerada como o principal causador de ITU, podendo estar relacionada a até 90% das uroculturas positivas.

Nos últimos anos, notou-se um importante aumento no perfil de resistência dessa bactéria, com características regionais evidentes que levam em consideração os fatores sociais, econômicos e climáticos.

Os esquemas terapêuticos levam em consideração a eficácia do medicamento e a excreção urinária das drogas utilizadas, além de toxicidade, custo e comodidade posológica para os pacientes, disponíveis em diversos antibióticos utilizados (MARQUES, 2005). Porém, a demora no diagnóstico das infecções (GUIMARÃES, 2010), a utilização indiscriminada, empírica ou errônea de antibióticos no tratamento é discutida atualmente como sendo responsável pelo desenvolvimento de resistência bacteriana a estes (GRILLO, 2013), tornando-se uma preocupação mundial, principalmente nos países em desenvolvimento (LUJANÁ, 2012). Esse aumento da resistência tem sido relatado nos últimos anos e sua constante mudança deve ser levada em consideração na escolha da estratégia para o tratamento com antimicrobiano (BAIL, 2006).

O aumento das taxas de morbidade e mortalidade relacionadas à ITU por *E. Coli* nos últimos anos, fez com que diversas unidades nacionais e internacionais criassem protocolos denominados “universais” para o tratamento empírico das ITU.

Entretanto, os fatores regionais, como condições climáticas e socioeconômicas diferentes, fizeram com que os protocolos universais fossem descartados, fazendo com que trabalhos científicos regionais sejam criados para nortear o tratamento empírico mais adequado para cada regionalidade.

O perfil de susceptibilidade da *E. coli* é diferente de acordo com as mais diversas regiões, sendo assim, há uma necessidade primária em estudar o perfil de susceptibilidade desta bactéria com o objetivo de identificar o antimicrobiano mais sensível e com melhor custo-benefício para aplicação clínica.

Em função desses aspectos decidimos criar um estudo para avaliar se houve alteração no perfil de resistência antimicrobiana à *E. coli* em nossa região nos últimos anos e avaliar o melhor tratamento empírico para o tratamento da ITU, visando menor morbimortalidade e melhor custo-benefício.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Analisar o perfil de resistência aos antimicrobianos em cepas de *E. coli* relacionadas com infecções urinárias de origem comunitária.

2.2 Objetivos específicos

- Analisar a frequência das infecções urinárias;
- Avaliar o perfil de resistência aos antimicrobianos comumente usados no tratamento das infecções urinárias;
- Avaliar a evolução da resistência aos antimicrobianos comumente usados no tratamento das infecções urinárias.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Infecção no trato urinário

A ITU é definida como a invasão e multiplicação bacteriana nos tecidos do trato urinário, podendo chegar até os rins, por meio da via ascendente, mas também hematogênica e linfática, sendo a mais comum de todas as infecções bacterianas e pode ocorrer a qualquer momento na vida de um indivíduo. Essas infecções são uma das principais razões para o uso de antimicrobianos (BARBERINO, 2010). Cerca de quase 95% dos casos de ITUs são causados por bactérias que tipicamente se multiplicam no meato uretral que se deslocam até a bexiga (GOULD et al., 2010).

A maioria das ITU são causadas por uropatógenos que colonizam o cólon, e a região perianal. Nas mulheres, a região periuretral, forma um biofilme que geralmente resiste à resposta imune (WILLEY; SHERWOOD; WOOLVERTON, 2011).

Embora esta infecção afeta ambos os sexos, as mulheres são as mais vulneráveis, que pode ser devido à sua anatomia e fisiologia reprodutiva. A prevalência também aumenta com o avanço da idade, cateterismo vesical, atividade sexual, menopausa e problemas envolvendo a próstata (GOULD et al., 2010).

Os microrganismos predominantes responsáveis pela ITU são, principalmente, *Enterobacteriaceae*, especialmente a *E. coli*, que são a causa de 80-85% das ITUs. As investigações laboratoriais são necessárias para o diagnóstico e tratamento da ITU. Apesar do início do tratamento empírico, com base nas manifestações clínicas, o tratamento tem que ser orientado pelo teste de susceptibilidade antimicrobiana (AMDEKAR; SINGH; SINGH, 2011).

3.2 Classificação das infecções do trato urinário e características clínicas

A ITU é classificada em baixa (cistite) ou alta (pielonefrite); em complicada e não complicada. É importante distinguir as infecções do trato urinário superior e inferior, para que se defina o esquema terapêutico. Infecções no trato urinário inferior comumente causam disúria, polaciúria, dor suprapúbica, com frequência urinária aumentada além de urgência urinária. A infecção do trato urinário superior também conhecida como pielonefrite é uma síndrome clínica caracterizada por

calafrios e febre ($> 38^{\circ}\text{C}$), Giordano positivo (dor lombar a punho percussão), dor no flanco e sintomas constitucionais causados pela invasão bacteriana no rim (NAJAR; SALDANHA; BANDAY, 2009).

A ITU é classificada como complicada e não complicada a depender de fatores de risco, condições anatômicas e clínicas e sua classificação é de extrema importância para o tratamento (CATTEL, 1996).

A ITU complicada associa-se com a condição subjacente que eleva o risco de falha terapêutica tornando-se um dos principais motivos da infecção de repetição e comorbidades relacionadas à ITU. Os principais fatores relacionados à ITU complicada são: sexo masculino; obstrução urinária; alterações anatômicas e funcionais do trato urinário; patógeno multirresistente; corpo estranho; imunossupressão; cateteres urinários e a presença de cálculos urinários e/ou nefrocalcinose (CATTEL, 1996).

Uma ITU é classificada como não complicada se não houver anomalias funcionais ou anatômicas no trato urinário, sem comprometimento funcional renal e sem doença concomitante que promova a ITU (GRABE et al., 2015).

A diferenciação entre ITU complicada e não complicada torna-se fundamental na prática clínica. Ao analisar os fatores de risco e verificar a possibilidade de ITU complicada, a possibilidade de falha terapêutica está diretamente relacionada ao aumento de custos e morbimortalidade (ARAUJO; QUEIROZ, 2012).

3.3 Diagnóstico clínico

O diagnóstico de ITU é baseado principalmente em sinais e sintomas. Embora os achados laboratoriais são importantes coadjuvantes, a coleta e interpretação de resultados de culturas de urina devem ser relacionadas com informações clínicas (ABBO; HOOTON, 2014).

Uroculturas não são recomendadas para a maioria das mulheres com cistite aguda não complicada, porque os agentes etiológicos e a abordagem terapêutica para estas mulheres estão bem estabelecidas, e terapia de curta duração é eficaz. No entanto, para indivíduos com pielonefrite aguda ou ITU complicada é importante obter uma cultura de urina antes da terapia empírica (ABBO; HOOTON, 2014).

Em doentes com cateter urinário permanente e residentes em centros de cuidados prolongados, e em populações com elevada prevalência de bacteriúria, as

decisões sobre a obtenção ou não de uma cultura de urina e tratamento devem ser cuidadosamente avaliadas para evitar o uso inadequado de antimicrobiano (ABBO; HOOTON, 2014).

A cistite é geralmente manifestada como disúria com ou sem aumento da frequência urinária, urgência miccional, dor suprapúbica ou hematúria. Os sinais clínicos de pielonefrite incluem febre (temperatura > 38 °C), dor de flanco, calafrios, sensibilidade ao ângulo costovertebral, náuseas e vômitos (HOOTON, 2012). Nas mulheres assintomáticas para ITU, mas, com manifestação clínica de vaginose, aumenta a probabilidade de uma ITU estar presente (BENT et al., 2002).

O diagnóstico clínico de uma ITU é baseado essencialmente na história clínica. Dados específicos podem aumentar a probabilidade de uma ITU ou diminuí-lo. Manifestações clínicas como disúria, polaciúria, noctúria, incontinência urinária presente ou aumentada, macrohematúria, dor suprapúbica, odor fétido, urina turva, infecções prévias do trato urinário, estão associadas com ITU (LITTLE et al., 2006).

Cepas de *E. coli* uropatogênicas são responsáveis por aproximadamente 80% das ITU comunitárias e 30% das ITU nosocomiais. A fim de colonizar e estabelecer uma ITU, tais bactérias apresentam ampla variedade de mecanismos de virulência. A aderência bacteriana a colonização e do trato urinário por cepas uropatogênicas é mediada pela expressão de vários tipos de adesinas fimbriais e não-fimbriais. Como para a maioria das adesões, é difícil definir com precisão o papel de qualquer adesina, nomeadamente devido à sobreposição de função. Fímbrias tipo I e P são comumente encontradas em cepas uropatogênicas, as quais aumentam a virulência, e favorecem a colonização uretral inicial (NAJAR; SALDANHA; BANDAY, 2009).

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

3.4 Agente etiológico e fatores de patogenicidade

A *E. coli* pertence à família das *Enterobacteriaceae* e foi identificada em 1885, pelo pediatra e bacteriologista alemão Theodore Escherich. Inicialmente, recebeu o

nome de *Bacterium coli commune* por ser encontrada no intestino grosso dos seres humanos e animais homeotérmicos, e constitui aproximadamente 80% da microbiota bacteriana aeróbia (HAWKEY; JONES, 2009).

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

A patogenicidade de *E. coli* é multifatorial e complexo que envolve vários fatores de virulência, que variam de acordo com o sorotipo.

O potencial patogênico de algumas cepas ocorre por meio de mutações ou pela aquisição de genes de virulência, ou transferência horizontal de material genético. Estes genes de virulência, contidos em ilhas de patogenicidade no cromossomo bacteriano ou em material genético extra-cromossômico, codificam proteínas que possibilitam a colonização, penetração e invasão de novos sítios em seus hospedeiros (SAIDENBERG, 2008).

Os fatores de virulência são estruturas antigênicas que contribuem para a determinação dos sorogrupos de *E. coli*, e que são formados pelos antígenos somáticos (Öhne – “O”), capsulares (Kapsel – “K”), flagelares (Hauch – “H”) e fimbriais (Fimbriae – “F”). Atualmente são descritos 177 antígenos somáticos, 100 capsulares e 52 flagelares. Existem ainda amostras rugosas, autoaglutinantes, que não podem ser sorotipadas (SAIDENBERG, 2008).

O antígeno somático “O” é um constituinte do lipopolissacarídeo (LPS), componente da parede celular das bactérias gram-negativas. O antígeno somático, compreende em uma cadeia de polissacarídeo que se projeta para o espaço extracelular, com composição extremamente variável entre as bactérias da mesma espécie. O lipídeo A é uma endotoxina que atua na ativação de macrófagos e liberação de citocinas e fator de necrose tumoral (TNF), causando choque séptico (MAGALHÃES et al., 2007).

O antígeno flagelar “H” não é utilizado com frequência na identificação antigênica das cepas de *E. coli* e sua composição é de natureza proteica, quando

aquecido a 100 °C pode ser destruído. A presença de flagelo não tem sido correlacionada com a patogenicidade. O antígeno capsular “K” é relacionado à resistência aos efeitos bactericidas do sistema complemento, devido a presença do ácido N-acetilneuramínico. É composto por um ácido polimérico contendo 2% de açúcares reduzidos (MAGALHÃES et al., 2007).

3.5 Padrões de resistência

A resistência bacteriana é um problema de saúde pública crescente no Brasil e no mundo. Representa grande dificuldade para o manejo terapêutico e ameaça constante à saúde da população (QUEIROZ; FELÍCIO, 2010). As frequentes mutações, as recombinações gênicas e o uso indiscriminado de antimicrobianos são fatores que contribuem diretamente para o crescente padrão de resistência que tem causado grande preocupação nos países desenvolvidos e em desenvolvimento (DIAS, 2009; FRIEDMAN; TEMKIN; CARMELI, 2016).

Os antimicrobianos empregados no tratamento das infecções são frequentemente utilizados, de forma inadequada. O uso inadequado de antibióticos resulta no aumento da pressão seletiva, no custo do tratamento e o insucesso terapêutico (CHAMBÔ FILHO et al., 2013).

A falta de monitoramento das mudanças do padrão de resistência de *E. coli* pode ser um dos fatores responsáveis pelo aumento nas resistências e, por consequência, dificultar a terapia antibiótica empírica (AGRA, 2007). A sociedade americana de doenças infecciosas recomenda que os médicos obtenham informações sobre as taxas de resistências locais e o desenvolvimento de vigilância para monitorar as mudanças de susceptibilidade de uropatógenos (KARLOWSKY et al., 2011).

Diversos estudos desenvolvidos na América Latina, Estados Unidos e Europa mostram a crescente variabilidade genética dos microrganismos que são responsáveis pelos, diferentes perfis de susceptibilidade bacteriana, especialmente em *E. coli* relacionadas com as ITU de origem comunitária (TULLUS et al., 1984;

PHILLIPS et al., 1988; PRATS et al., 2000; MANGES et al., 2008; HAWKEY; JONES, 2009; BOURS et al., 2010; LOPES et al., 2012).

Os padrões de resistência intrínseca fazem parte das características genotípicas inatas, sendo transmitidas a cada geração. A resistência adquirida é percebida quando há aparecimento de resistência num microrganismo que, anteriormente, apresentava sensibilidade ao fármaco (SAIDENBERG, 2008).

A *E. coli* comensal adquiriu resistência a maioria dos antibióticos, especialmente β -Lactâmicos e fluoroquinolonas, nos últimos anos. A introdução de penicilinas semissintéticas na década de 1960 e sua posterior combinação com inibidores da β -lactamase, permitiu o sucesso do tratamento de infecções causadas por *Enterobacteriaceae*. Nos 10 anos seguintes, o surgimento de β -lactamase mediada por plasmídeos prejudicou substancialmente esta vantagem terapêutica, resultando no aumento do uso de aminoglicosídeos, cefalosporinas de terceira geração, e quinolonas (DAVIES; DAVIES, 2010).

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

Os genes de resistência podem ser transferidos por plasmídeos ou por transposons, entre bactérias de mesma espécie ou de espécies não correlacionadas, contribuem para a dispersão desses genes de resistência no meio ambiente. (pesquisar dispersão de genes de resistência a antibióticos no meio ambiente) Mutações cumulativa podem resultar em resistência a mais de um antibiótico de mesma classe, resultando na emergência de bactérias multirresistentes (PATERSON, 2003).

Visando controlar o padrão de resistência bacteriana, foram regulamentadas, no Brasil, normas de restrição ao consumo de antimicrobianos, como a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 44/2010 (BRASIL, 2010) e a RDC nº 20/2011

(BRASIL, 2011). Tal medida foi fundamental para o combate ao uso indiscriminado de antimicrobianos, principal indutor da resistência bacteriana.

3.6 Mecanismos de resistência

3.6.1 Produção de β -lactamase

Dentre os diversos tipos de resistências aos antibióticos, o mais comum é a produção de β -lactamases de espectro estendido (ESBL) (TORTORA; FUNKE; CASE, 2012). Estas enzimas pertencem filogeneticamente à classe das β -lactamases denominadas “Serine- β -Lactamases” que, juntamente com as “Metallo- β -Lactamases”, formam dois grandes grupos de enzimas que possuem a capacidade de degradar antibióticos β -lactâmicos e monobactâmicos (DASH et al., 2008; AGGARWAL, 2009; DIAS, 2009; ALCANTARA, 2010).

As β -lactamases fazem parte de uma classe de enzimas codificadas por genes que podem estar presentes em integrons, transposons, genes cassetes, contidos ou não em plasmídeos, e que apresenta a capacidade de hidrolisar uma grande variedade de antibióticos do grupo β -lactâmico, incluindo cefalosporinas de terceira geração, penicilinas e monobactâmico, mas não é capaz de degradar os carbapenem (AJIBOYE et al., 2009; BEN-AMI et al., 2009).

As ESBLs “clássicas” são enzimas pertencentes a diferentes famílias, como as famílias: Temoniera (TEM), Sulfidril variável (SHV) e oxacilina (OXA). Estas variantes ainda se mantêm como as mais isoladas, entretanto, nos últimos anos, houve identificação de outras famílias de ESBLs, como: CTX-M, PER, VEB, GES, TLA e BES. Como resultado disso, mais de 370 variantes naturais de ESBLs são conhecidas atualmente (SIROT et al., 1987; STÜRENBURG et al., 2005).

Mais recentemente, foi descrito outro mecanismo que confere resistência bacteriana, a metalo- β -lactamases (MbL). As MbLs são β -lactamases pertencentes à classe B de Ambler ou à classe 3 de Bush-Jacoby-Medeiros e hidrolisam todos os β -lactâmicos comercialmente disponíveis, sendo a única exceção o monobactam (BUSH; FISHER, 2011).

Essas enzimas caracterizam-se por necessitarem de dois íons divalentes, usualmente zinco, como cofator para atividade catalítica, por terem a mesma

estrutura tridimensional e por apresentarem resíduos conservados, os quais são responsáveis pela interação da enzima com cátions divalentes.

Além disso, essas enzimas são inibidas pelo ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) ou por compostos derivados do ácido tiolático (i.e., ácido 2-mercaptopropiônico), não sendo inibidas por inibidores de serino- β -lactamases disponíveis comercialmente, como o ácido clavulânico, o sulbactam e o tazobactam (MENDES et al., 2006).

Outras classificações que subdividem os grupos avaliando características moleculares, susceptibilidade e outros aspectos filogenéticos também têm sido descritos, nos últimos anos, com o intuito de individualizar cada vez mais classes e definir fatores de riscos para melhor prevenção (HALL; BARLOW, 2005).

3.6.2 Mutação dos genes *gyrA*, *gyrB* e *ParC*

Desde o início de 1990, a resistência à fluoroquinolonas raramente eram identificadas em isolados de *E. coli*, no entanto, com o uso frequente e indiscriminado dessa classe de antimicrobiano a prevalência de resistência e falha terapêutica aumentaram significativamente em todo o mundo, variando de 1 a 3% no início da década de 90 para até 20% no início do século XXI (BEN-AMI et al., 2009). As fluoroquinolonas são capazes de interagir com a DNA girase e a topoisomerase IV, enzimas que regulam as alterações conformacionais do DNA bacteriano durante a replicação e transcrição impedindo, assim sua multiplicação e, conseqüentemente, morte celular. A resistência às fluoroquinolonas resulta de mutações graduais na codificação de regiões das subunidades da DNA girase (*gyrA* e *gyrB*) e DNA topoisomerase IV (*ParC*). A acumulação de mutações em várias subunidades faz com que a eficácia da droga seja reduzida, necessitando assim, de maior concentração de antimicrobiano para neutralizar a replicação bacteriana (BEN-AMI et al., 2009).

3.6.3 Bomba de efluxo mediado por plasmídeo

O principal mecanismo de resistência a fluorquinolona em *E. coli* é a bomba de efluxo (BOURS et al., 2010). Mutações nos genes da topoisomerase IV apresentam um padrão de resistência extremamente elevado, conseqüente a alta atividade de sua bomba de efluxo, que tem como finalidade aumentar a translocação antimicrobiana intracitoplasmático para o espaço extracelular e, conseqüentemente, diminuindo a concentração plasmática de antimicrobiano (BEN-AMI et al., 2009).

Outro mecanismo de resistência é mediado por plasmídeos e foi relatado pela primeira vez em 1998, em um isolado de *K. pneumoniae*. O plasmídeo pMG252, contém o gene *qnr*, o qual codifica uma proteína de 218 aminoácidos, e tem como função, proteger o DNA a partir de ligação de uma quinolona. Este determinante confere resistência ao ácido nalidíxico e à maioria das fluorquinolonas (PATERSON; BONOMO, 2005; BUSH; FISHER, 2011).

3.7 Uropatógenos mais envolvidos nas infecções do trato urinário

É importante que sejam conhecidas as prevalências regionais dos uropatógenos que estejam associados às ITU, bem como seu perfil de resistência aos antimicrobianos. Essas informações permitem definir o plano terapêutico, mais apropriado e seguro para o tratamento empírico (BRAOIOS et al., 2009).

Na África, estudo realizado numa comunidade em indivíduos maiores de 18 anos, os microrganismos mais frequentemente isolados em ambos os sexos foram a *E. coli* (78,1%, n=296) e a *K. pneumoniae* (15,0%; n=57). Distribuídos por faixa etária, maiores incidências foi entre 25 a 34 anos (41,7%), seguida de 18 a 24 (20,6%). *E. coli* apresentou maior prevalência na faixa etária de 25 a 34 anos (81,65%), seguido de *K. pneumoniae* nas idades de 34 a 44 anos (16,9%), *P. mirabilis* nas idades entre 19 a 24 anos; (3,85%) e *E. aerogenes*, de 45 a 60 anos, com (5,7%) (AZIZI et al., 2014).

Em Portugal, os microrganismos responsáveis pelas ITU comunitárias isoladas com maior frequência foram a *E. coli* (65,9%), seguida da *K. pneumoniae* (12%), *P. mirabilis* (7%), *E. faecalis* (4,8%), *P. aeruginosa* (2,7%), *Morganella* (1,8%) e outras com 5,7%. O *A. baumannii* foi identificado em 11 amostras (0,4%). As mulheres apresentaram 80% da amostra, com 4.911 uroculturas positivas (PASSADOURO et al., 2014).

No Brasil, um estudo realizado em São Luís-MA mostrou diferença na frequência dos principais patógenos habitualmente relacionados com as ITU comunitárias, e a *E. coli* foi a bactéria mais frequentemente isolada (40,2%), seguida por *K. pneumoniae* (22,7%), *P. mirabilis* (12,9%), *E. aerogenes* (6,5%), *S. marcescens* (5,6%) *P. aeruginosa* (1,6%), *S. aureus* (8,9%) e *E. faecalis* (0,9%). O sexo feminino foi o mais acometido (69,0%). A faixa etária em que predominou a ITU foi superior a 60 anos, com 24,3% (n=213) dos casos (SANTANA et al., 2012).

Num estudo conduzido em Jataí-GO, a maior incidência de ITU **comunitária**, ocorreu na faixa etária entre 21 e 64 anos (59,7%), seguido de indivíduos maiores de 64 anos (19,0%). *E. coli* foi o microrganismo mais prevalente (61%), seguido por *Proteus* sp. (9,4%) e *Staphylococcus aureus* (9,4%). Neste trabalho, observaram-se diferenças importantes de acordo com o sexo, nas prevalências de *E. coli*, *S. saprophyticus*, *Proteus* sp., *Klebsiella* sp. e *Enterobacter* sp. (MORAES et al., 2014)

Independente da localização, as ITUs são muito comuns e são causadas, principalmente, por bacilos gram-negativos (BGNs), especialmente: *E. coli*, *P. mirabilis* e *K. pneumoniae*. A *E. coli*, é o microorganismo mais isolado em ITU em todos os sexos e faixa etárias nos artigos pesquisados. Dentre os cocos gram-positivos, destacam-se *E. faecalis*, *Streptococcus agalactiae* e *Staphylococcus saprophyticus* (SILVEIRA; SOUZA; ALBINI, 2010; CDC, 2014).

3.8 Epidemiologia das infecções urinárias

3.8.1 Panorama mundial

Uma grande preocupação na racionalização do uso de antimicrobianos está relacionada às infecções comunitárias, uma vez que os patógenos responsáveis podem ser resistentes, de difícil tratamento e estão associados à maior morbidade (KAHLMETER; ECO.SENS, 2003; ZHANEL et al., 2006; NABER et al., 2008; CLERMONT et al., 2009; KAHLMEYER; POULSEN, 2012).

Quatro grandes estudos realizados na Europa e América do Norte demonstram variabilidade geográfica no padrão de suscetibilidade. As taxas de resistência para todos os antimicrobianos eram mais altas nas cidades dos Estados Unidos quando comparado às Canadenses e eram, geralmente, mais elevadas em Portugal e na Espanha do que nos outros países europeus (KAHLMETER; ECO.SENS, 2003; ZHANEL et al., 2006; NABER et al., 2008; KAHLMEYER; POULSEN, 2012).

Estudo conduzido em um hospital escola na Líbia, demonstrou que 55,8% dos isolados foi *E. coli* e *Klebsiella* spp. (18,5%), sendo que 69,2% das *E. coli* e 100% das *Klebsiella* spp., foram, respectivamente, resistentes, para ampicilina, 30,8% e 31,9% para ampicilina/sulbactam, 6,7% e 33,3% para ceftriaxona, 23,1% e 17,4% para ciprofloxacino, 37% e 24,6% para trimetoprima/ sulfametoxazol. *Klebsiella* spp. mostrou resistência de 30,4% para nitrofurantoína. ESBLs foram detectadas em *E. coli* (6,7%) e *Klebsiella* spp. (21,7%) respectivamente (ABUJNAH et al., 2015).

Em estudo comparativo realizado em Portugal, com dados referentes aos meses de maio a outubro de 1997 e de julho a dezembro de 2006, sobre a susceptibilidade aos agentes antimicrobianos, com amostras positivas para *E. coli*,

demonstrou elevação gradativa no padrão de resistência. Em 1997, 56,7% apresentavam resistência à ampicilina, 26,6% ao ácido nalidíxico e 26,4% ao trimetoprim+sulfametoxazol; já no ano de 2006, 37,2% apontaram resistência à tobramicina, 24,7% à norfloxacin e 20,7% ao ciprofloxacino (COSTA et al., 2009).

Outro estudo em Portugal demonstrou aumento no padrão de resistência aos antimicrobianos para *E. coli* (CORREIA, 2009) e, dentre eles, destaca-se o grupo das penicilinas (ampicilina 34,8%, ticarcilina 28,5% e amoxicilina/ácido clavulânico 16,5%), das quinolonas (ácido nalidíxico 34,2%, norfloxacin 23,4%, ofloxacin 22,8%, ciprofloxacino 21,5% e levofloxacino 20,9%), das cefalosporinas (acetilcefuroxima 24,1%, cefalotina 19,6%, cefamandole 16,5%, e cefuroxima 15,2%) e das sulfonamidas (cotrimoxazol 21,5%) (TRIGO, 2012). Contudo, linhagens de *E. coli* foram sensíveis à Fosfomicina (96,6%), à Nitrofurantoína (96,0%), à Gentamicina (93,0%), ao Imipenem (99,0%), à Amicacina (96,1%), à Ceftriaxona (94,9%) e à Ceftazidima (91,8%), apresentando resistência à ampicilina (37,5%), à levofloxacino (25%), cotrimoxazol (24,5%) e ciprofloxacino (21,6%) (PASSADOURO et al., 2014).

3.8.2 Panorama brasileiro

No Brasil, o crescimento dos índices de resistência bacteriana se mostra muito semelhante à tendência mundial. Diversos estudos em diferentes regiões brasileiras mostraram aumento significativo da resistência antimicrobiana da *E. coli* (PIRES et al., 2007; MENEZES et al., 2009).

Porém, a maioria dos estudos epidemiológicos sobre ITU de origem comunitária possuem baixa casuística que pouco refletem a realidade local (ARAUJO; QUEIROZ, 2012; CUNHA et al., 2016). Pesquisas realizadas em dois maiores centros urbanos da Região Sudeste, Rio de Janeiro e São Paulo, identificaram as cinco espécies bacterianas que mais frequentemente são isoladas das amostras de urina de origem comunitária: *E. coli*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella* ssp e *Citrobacter koseri*, as quais expressaram elevados níveis de resistência aos antimicrobianos de primeira escolha para o tratamento das infecções de origem comunitária que acometem o trato urinário (D'ADDAZIO; MORAES, 2015).

No Brasil, estudo feito em mulheres atendidas ambulatorialmente, entre novembro de 2007 e março de 2010, avaliou 5.564 amostras de uroculturas, sendo

que o perfil de resistência das amostras de *E. coli* revelou que esses microrganismos apresentam taxas elevadas de resistência à ampicilina (44,0%), sulfametoxazol /trimetropima (33,3%) e cefalotina (33,0%) (CHAMBÔ FILHO et al., 2013).

No Centro-Oeste, a prevalência de ITU foi de 17,6% dos casos, de 442 isolados estudados, com bactérias gram-negativas resistentes à Ampicilina em 72,4% dos casos e tendo a *E. coli* presente em 69,7% das uroculturas positivas (POLETTO; REIS, 2005).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo de coorte transversal.

4.2 Localização e período do estudo

O estudo foi realizado na cidade de Goiânia, que está no centro do Estado de Goiás. A coleta de dados ocorreu no período de 01 de janeiro de 2011 a 31 de dezembro de 2016.

4.3 População do estudo

A população do estudo foi composta por laudos de uroculturas positivas de laboratórios de análises clínicas em Goiânia.

Participaram do estudo quatro laboratórios, sendo três pertencente à rede privada e um laboratório escola. Todos são conveniados ao Sistema Único de Saúde, os quais forneceram os laudos de urocultura positiva resultante dos testes microbiológicos. Em todos os casos, foram registradas as variáveis demográficas como a idade e o sexo, assim como dados microbiológicos como da espécie bacteriana identificada e o padrão de susceptibilidade aos antimicrobianos que foram transcritos para planilhas do Microsoft® Office Excel® 2010.

4.4 Critérios de inclusão e exclusão

Foram analisados todos os laudos de urocultura positiva de origem comunitária que resultaram no isolamento e identificação de *E. coli*. Somente o primeiro laudo de cada paciente foi incluído para análise, a menos que a reinfecção tenha ocorrido três meses após a primeira infecção.

Considerou-se no estudo somente os registros de pacientes com todas as idades. Não foram incluídos dados como a presença de paraplegia, cirurgias prévias, uso prévio de antimicrobianos, uso de sondas, procedimento invasivos,

internações anteriores ou quaisquer outros dados relativos aos pacientes que não constassem nos laudos de urocultura positiva.

Foram excluídos do estudo os resultados de exames que, independente do motivo, não tenham sido concluídos no referido laboratório, ou seja, quando há pedido de nova coleta de amostra para confirmação dos resultados e o paciente não retornou para coletar nova amostra. Também foram excluídos exames em duplicata, ou seja, os exames do mesmo paciente, com o mesmo agente etiológico isolado e apresentando o mesmo perfil de sensibilidade dentro de um período inferior a três meses.

Após a transcrição dos resultados dos laudos no banco de dados, para identificar duplicidade de dados e de laudos que possam comprometer a análise dos resultados, foi feita uma busca em todo o banco, considerando nome completo do paciente, data da realização do exame, microrganismo identificado e seus padrões de resistência. Havendo duplicidade de dados, foi aplicado o critério de exclusão.

4.5 Coleta de dados

A coleta de dados ficou por conta de uma equipe formada por 8 pessoas sendo mestrandos e acadêmicos da área de saúde que coletavam as uroculturas semanalmente, *in loco*, nos laboratórios participantes no período de 2013 a 2016.

Os dados demográficos e os respectivos perfis de susceptibilidade de *E. coli*, foram transcritos dos laudos microbiológicos para um banco de dados construído a partir da planilha no Microsoft® Office Excel® 2010 e transferidos posteriormente para o software SPSS - IBM, por meio do qual foram realizados os testes estatísticos, a construção das tabelas e das figuras.

4.5.1 Avaliação da suscetibilidade de *E. coli*

A suscetibilidade de *E. coli* aos antimicrobianos foi analisada para os antibióticos testados na rotina dos laboratórios participantes: ácido nalidixico, amoxicilina, amoxicilina+clavulanato, ampicilina, ampicilina+sulbactam, azitromicina, nitrofurantoína, ciprofloxacino, sulfametoxazol+trimetopim.

Para fins deste estudo, a susceptibilidade foi classificada em isolado sensível e resistente. Os isolados identificados como resistentes intermediários foram

classificados como resistentes. As interpretações dos *breakpoints* foram feitas de acordo com as recomendações do *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)* (2012).

4.6 Variáveis do estudo

Faixa etária, sexo e microrganismo foram as variáveis relacionadas aos laudos e as variáveis relacionadas ao padrão de resistência foram o ano e os antimicrobianos testados.

4.7 Tratamento estatístico

As variáveis coletadas foram armazenadas em um banco de dados utilizando o aplicativo Excel. Para análise estatística, utilizou-se o *Statistical Package for Social Sciences*, versão 20.

Os dados coletados foram organizados em figuras e em tabelas, e as frequências das variáveis nominais foram apresentadas em percentagens. Variáveis contínuas foram expressas como média (desvio-padrão). Variáveis categóricas foram expressas em percentual. O teste do χ^2 foi utilizado para comparar a prevalência da resistência bacteriana entre os antimicrobianos. Quando a amostra foi menor do que 20, usou-se o Teste Exato de Fischer. A significância dos testes estatísticos foi definida quando o valor de $p < 0,05$.

Para analisar a tendência de aumento ou diminuição da resistência bacteriana aos antimicrobianos foi aplicado o teste de tendência linear.

Calculou-se a porcentagem de bactérias resistentes em relação ao total de casos do período de 2011 a 2016 e anualmente, realizados cálculos estatísticos para verificar se ocorreu aumento de fenótipos de resistência das bactérias em relação aos antimicrobianos testados entre os períodos considerados.

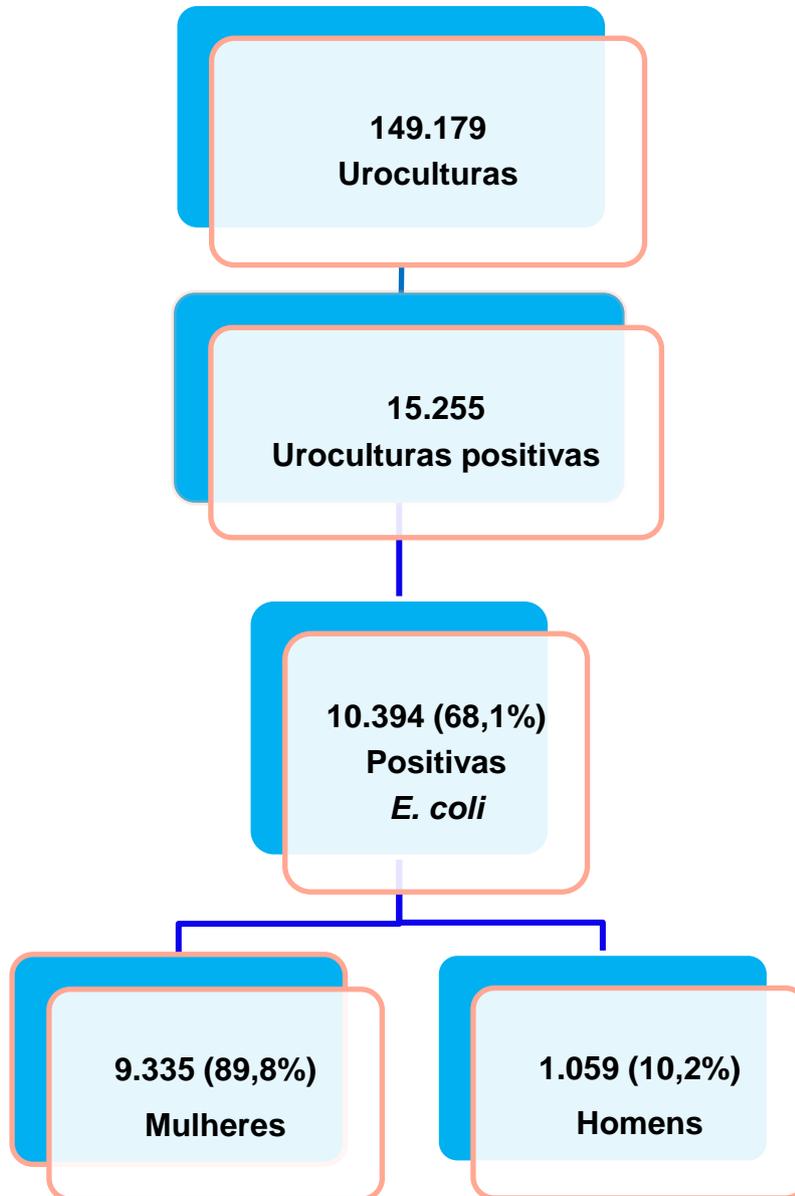
4.8 Aspectos éticos

Foram obedecidos a todos os princípios e postulados éticos, conforme a Resolução do Conselho Nacional de Saúde Nº 466, de 12 de dezembro de 2012, e seus complementos (BRASIL, 2012). O projeto do qual este derivou foi aprovado

pelo Comitê de Ética em Pesquisa, da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Parecer Nº 348.549/2013.

5 RESULTADOS

No período do estudo, entre 2011 a 2016, foram realizadas 149.179 uroculturas; 15.255 (10,22%) resultaram em culturas positivas **com distribuição apresentada na figura 1.**



Fonte: Resultados da pesquisa

Figura 1 – Frequência de uroculturas positivas, 2011-2016

A frequência das ITU causadas por *E. coli* em mulheres e em homens aumenta com a idade e um maior prevalência de infecções em mulheres para todos os grupos etários foi observada (Tabela 1).

A média de idade das mulheres foi de $47,6 \pm 21,6$ (mínimo: zero; máximo: 101 anos) enquanto em homens a média de idade foi um pouco superior $58,4 \pm 18,4$ (mínimo: zero; máximo: 102 anos).

Tabela 1 - Frequência de urocultura positiva por faixa etária. Goiânia, 2011 a 2016

Faixas etárias (em anos)	Feminino		Masculino		Total		p-valor
	n	%	n	%	n	%	
0 a 10	361	3,8	83	7,8	444	4,2	<0,0001
11 a 20	485	5,2	26	2,4	511	4,9	
21 a 30	1.570	16,8	45	4,2	1.615	15,5	
31 a 40	1.466	15,7	84	8,0	1.550	15,0	
41 a 50	1.451	15,5	97	9,1	1.548	14,8	
51 a 60	1.327	14,2	116	10,9	1.443	13,9	
> 60	2.675	28,7	608	57,6	3.283	31,7	
Total	9.335	100,0	1.059	100,0	10.394	100,0	

Fonte: Resultados da pesquisa

A sensibilidade para *E. coli* foi maior ou igual a 80% para Amoxicilina (80%), Azitromicina (82,1%), Amoxicilina/clavulanato (82,3%) e Nitrofurantoína (90,4%). As taxas de resistência aos agentes antimicrobianos para a *E. coli* tiveram uma grande diferença entre os antimicrobianos, entre os β -lactâmicos variou de 20,0% para amoxicilina a 57,7% para ampicilina. Em relação as outras classes, as maiores taxas de resistência foram registradas para ciprofloxacino (25,9%), sulfametoxazol+trimetoprima (34,0%) e ácido nalidíxico (35,4%) (Tabela 2).

Tabela 2 – Padrão de susceptibilidade aos antibióticos. Goiânia, 2011 a 2016

Antibióticos	Resistência		Sensível	
	n	%	n	%
Ácido nalidíxico	2.739	35,4	4.982	64,6
Amoxicilina	97	20,0	384	80,0
Amoxicilina+clavulanato	1.394	17,7	6.469	82,3
Ampicilina	5.906	57,7	4.317	42,3
Ampicilina+sulbactam	1.187	37,9	1.943	60,1
Azitromicina	12	17,9	55	82,1
Nitrofurantoína	824	9,6	7.756	90,4
Ciprofloxacino	2.640	25,9	7.533	74,1
Trimetoprima+sulfametoxazol	3.924	34,0	4.693	66,0

Fonte: Resultados da pesquisa

A tabela comparativa de resistência antimicrobiana por gênero evidencia um maior perfil de resistência nos indivíduos do sexo masculino quando comparado aos do sexo feminino para todos os antimicrobianos ($p < 0,0001$) principalmente para trimetoprima/sulfametoxazol (50,4%) ampicilina/sulbactam (50,7%), e ampicilina (71%), exceto para azitromicina que teve maior prevalência para o sexo feminino (Tabela 3).

Tabela 3 – Resistência de *E.coli* aos antibióticos por sexo. Goiânia, 2011 a 2016

Antibióticos	Masculino (n=1.059)		Feminino (n=9.335)		p-valor
	n	%	n	%	
Ácido nalidíxico	375	49,0	2.364	33,2	<0,0001
Amoxicilina	19	23,2	78	19,5	
Amoxicilina+clavulanato	204	26,4	1.190	16,7	
Ampicilina	738	71,0	5.168	56,0	
Ampicilina+sulbactam	143	50,7	1.044	36,6	
Azitromicina	-	-	12	20,0	
Nitrofurantoína	129	14,0	695	9,5	
Ciprofloxacino	411	39,0	2.229	24,3	
Trimetoprima+Sulfametoxazol	504	50,4	3.420	44,2	

Fonte: Resultados da pesquisa

A estratificação dos resultados de resistência por sexo e idade revelou heterogeneidade acentuada entre os subgrupos. Em geral, os homens apresentaram maiores taxas de resistência para a maioria dos antimicrobianos do que as mulheres. Além disso, para cada sexo, a resistência a um determinado fármaco aumentou ou diminuiu progressivamente conforme o antibiótico testado (Tabela 4).

Ambos os sexos, tiveram elevadas taxas de resistências em todas as faixas etárias para Ampicilina, Ampicilina/Sulbactam, Sulfametoxazol+trimetoprima. Para o Ácido Nalidíxico, maior resistência ocorreu a partir dos 11 anos, para os homens e para as mulheres a partir dos 21 anos. Para a Amoxicilina, a resistência foi maior nas faixas etárias entre 31-40 anos e maior de 60 anos para o sexo masculino e entre 0 e 10 anos para o sexo feminino. Enquanto que para Amoxicilina/Clavulanato maiores resistências ocorreram na faixa etária entre 21 a 40 anos, para os homens e para as mulheres ocorreu entre 0 e 10 anos (Tabela 4).

A resistência foi crescente para as Fluoroquinolonas com o aumento da faixa etária em ambos os sexos, porém com menores taxas de resistência para o sexo feminino (Tabela 4). Para a Nitrofurantoína, a taxa de resistência foi inferior a 18,1% para todas as faixas etárias para o sexo masculino e para o feminino foi inferior a 16,6%. Enquanto que para o sexo masculino a taxa de resistência cresceu com a idade, diminuiu para o sexo feminino (Tabela 4).

Tabela 4 – Resistência de *E. coli* aos antimicrobianos distribuída por faixa etária e sexo. Goiânia, 2011 a 2016

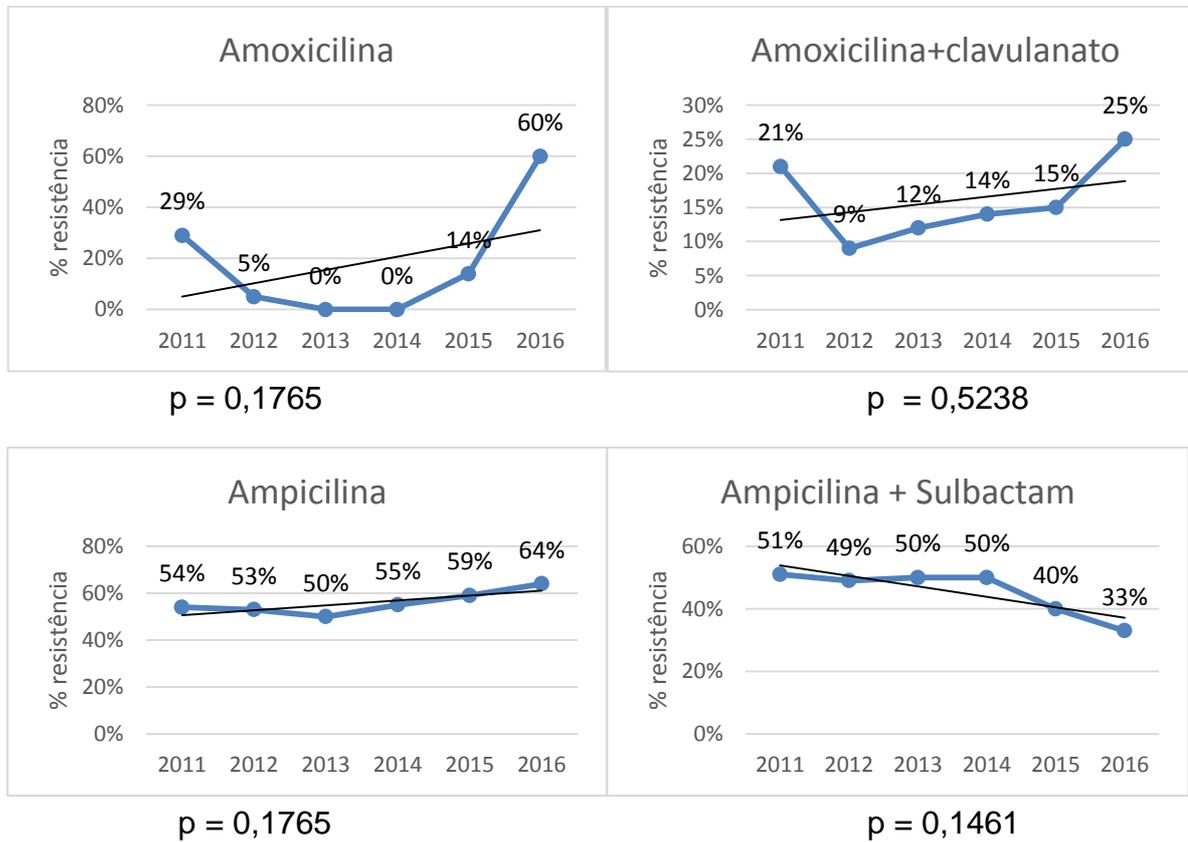
Sexo	Idade (anos)	Porcentagem de isolados <i>E. coli</i> resistente								
		NAL	AM	AMC	AMP	AMP/SUL	AZI	NIT	CIP	SXT
Masculino	0 a 10	10,5%	-	22,4%	69,1%	51,5%	-	5,6%	5,0%	44,5%
	11 a 20	60,6%	-	22,4%	69,1%	30,0%	-	10,1%	38,5%	63,6%
	21 a 30	28,2%	25,5%	37,9%	60,3%	35,4%	-	18,1%	22,4%	54,9%
	31 a 40	47,4%	40,6%	33,3%	74,6%	47,7%	-	15,3%	30,5%	54,4%
	41 a 50	32,3%	16,6%	21,5%	69,6%	35,5%	-	17,9%	21,2%	69,7%
	51 a 60	52,5%	9,5%	21,2%	71,1%	37,7%	-	11,5%	37,7%	45,6%
	> 60	34,6%	28,3%	26,2%	71,1%	55,6%	-	14,4%	48,6%	50,5%
Feminino	0 a 10	20,4%	33,3%	21,1%	65,5%	45,0%	25,6%	16,6%	9,8%	42,7%
	11 a 20	11,3%	25,8%	13,0%	52,0%	30,5%	-	10,6%	13,9%	50,3%
	21 a 30	26,5%	21,6%	15,6%	52,8%	33,4%	20,2%	7%,4	16,1%	45,0%
	31 a 40	28,2%	10,1%	14,7%	52,5%	32,4%	37,5%	8,8%	19,6%	45,0%
	41 a 50	28,4%	16,6%	16,9%	52,6%	33,6%	33,3%	7,8%	18,4%	47,4%
	51 a 60	27,6%	18,0%	17,5%	54,5%	30,9%	33,3%	7,0%	19,8%	48,8%
	> 60	44,4%	21,4%	18,8%	60,5%	39,9%	20,0%	9,9%	35,0%	59,7%

NAL = ácido nalidíxico; AM = amoxicilina; AMC = amoxicilina + clavulanato; AMP = ampicilina; AMP/SUL = ampicilina + sulbactam; CIP = ciprofloxacino; SXT = sulfametoxazol + trimetoprima; NIT= nitrofurantoína. Fonte: Resultados da pesquisa.

Para os β -lactâmicos, houve uma tendência de crescimento da todo o período do estudo com variações discretas durante os anos, porém não significativo com valor de p variando de 0,9999 a 0,0868, exceto para a ampicilina/sulbactam que teve uma tendência de redução da resistência, porém, não estatisticamente significativo com $p = 0,1461$ (Figura 2).

A ampicilina/sulbactam foi o antimicrobiano que teve redução da sua resistência entre os anos de 2011 para 2016 (indo de 51% para 33%), porém, não significativo com valor de $p = 0,1461$ (Figura 2).

β -Lactâmicos



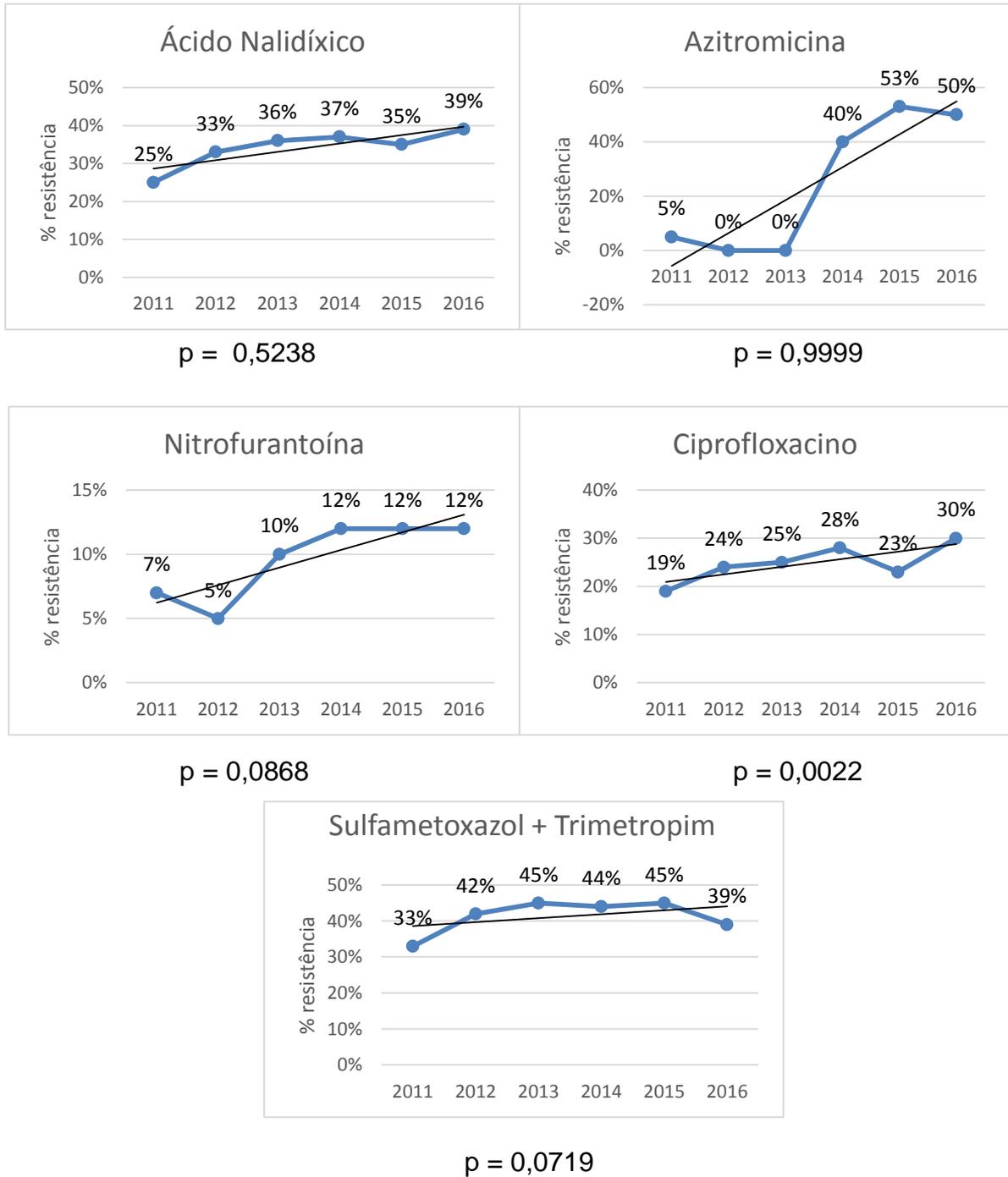
Fonte: Resultados da pesquisa

Figura 2 – Evolução da resistência da *E.coli* aos β -lactâmicos. Goiânia, 2011 a 2016

Para as outras classes de antimicrobianos, todos eles tiveram uma tendência de crescimento da resistência ao longo dos anos, porém, apenas o ciprofloxacino teve um p estatisticamente significativo = 0,0022 (Figura 3).

Vem ocorrendo um aumento progressivo da resistência à azitromicina com o passar dos sendo que em 2011 a taxa foi de 5% para 50% em 2016 (Figura 3), porém com valor de p não estatisticamente significativo ($p = 0,9999$).

Outras classes



Fonte: Resultados da pesquisa

Figura 3 - Evolução da resistência às quinolonas, nitrofuranos, macrolídeos e sulfonamidas no período de 2011 a 2016

6 DISCUSSÃO

O uso bem sucedido de qualquer antimicrobiano pode ser comprometido pelo potencial desenvolvimento de tolerância ou resistência a esses compostos. Diferentes mecanismos bioquímicos e fisiológicos podem ser responsáveis pela resistência. No caso específico dos agentes antimicrobianos, a complexidade dos processos que contribuem para o surgimento e disseminação da resistência e a falta de conhecimento básico sobre o perfil de resistência regional é uma das principais razões pelas quais houve um aumento da resistência ao longo dos anos e tão pouca realização significativa na prevenção eficaz e controle (DAVIES; DAVIES, 2010). Apesar dos principais estudos serem centralizados na resistência bacteriana de origem hospitalar, o aumento da resistência aos antimicrobianos também foi identificada em isolados relacionados com infecções de origem comunitária (AHMED; HUSSAIN; BISWAL, 2014; FLORES-MIRELES et al., 2015).

Os dados apresentados mostram que *E. coli* (68,1%) é o agente etiológico mais comum de ITU de origem comunitária como já descrito (CUNHA et al., 2016; STEFANIUK et al., 2016), embora a percentagem global de *E. coli* como agente etiológico de ITU adquiridas na comunidade pode ter variações segundo a distribuição geográfica (ZHANEL et al., 2006; KIFFER et al., 2007; CUNHA et al., 2016), variando de 66,9%, na Turquia, e 90,6%, na França (DEMIR; BUYUKGUCLU, 2013) e, no Brasil, a variação pode ser de 60,4% em uma cidade do Nordeste a 76,5% em outra cidade da Região Sudeste (CUNHA et al., 2016; GOMES et al., 2017).

A ITU acomete, principalmente, as mulheres, como descritos em outros estudos (MALDANER et al., 2011; LINHARES et al., 2013; MORAES et al., 2014; PASSADOURO et al., 2014; GOMES et al., 2017), e também neste cuja prevalência foi de 89,9% em mulheres.

As mulheres são mais predispostas para desenvolver ITU do que os homens e quase metade delas irá experimentar uma ITU durante sua vida (GOMES et al., 2017). Os grupos exclusivos de mulheres que tem maior risco de ITU incluem crianças, mulheres grávidas, idosas, pacientes com lesões na medula espinhal e/ou cateteres, pacientes com diabetes e/ou esclerose múltipla, pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida/vírus da imunodeficiência humana e pacientes com

anormalidades urológicas subjacentes (FOXMAN, 2002). As ITUs em mulheres estão associadas com o deslocamento ascendente das bactérias para região periuretral, contaminada com a microrganismos fecal (MWAKA et al., 2011).

Com o aumento da idade, tanto no sexo feminino, quanto no sexo masculino houve um aumento progressivo na prevalência da ITU por *E. coli* chegando a 28,7% dos casos acima dos 60 anos nas mulheres e 57,6% nessa mesma faixa etária nos homens. Essa configuração de aumento da prevalência pela idade segue o mesmo padrão de diversos estudos (MARTINS; VITORINO; ABREU, 2010; LINHARES et al., 2013; MORAES et al., 2014).

Há inúmeros fatores que são descritos para justificar o aumento da frequência da ITU com a idade. Populações mais velhas têm frequentemente condições coexistentes, tais como a diabetes mellitus, incontinência ou retenção urinária, que aumenta exposição a intervenções como cateterismo, que estão associados a maior susceptibilidade à infecção (OUSLANDER; GREENGOLD; CHEN, 1987; SAINT et al., 2006).

As ITUs em mulheres estão associadas com o deslocamento ascendente das bactérias para região periuretral, contaminada com a microrganismos fecal (MWAKA et al., 2011). A elevada prevalência de ITUs em mulheres nas faixas etárias entre 11 a 30 anos, está associada ao início da atividade sexual e à gravidez (HOOTON, 2000). No homem, um maior fluxo urinário e o fator antibacteriano prostático agem como protetores. Tais conclusões corroboram para os dados encontrados em nosso estudo para as mesmas faixas etárias, tanto no sexo masculino quanto para o sexo feminino.

O estudo comparativo por sexo evidencia um maior perfil de resistência nos indivíduos do sexo masculino quando comparado aos do sexo feminino para todos os antimicrobianos ($p < 0,0001$), e essa tendência é mantida em todas as faixas etárias descritas no estudo. Alguns estudos descrevem esse perfil devido ao maior fluxo urinário, extensão da uretra superior à da mulher e o fator antibacteriano prostático agem como protetores, então apenas bactérias mais resistentes conseguem causar ITU em homens, fazendo com o que perfil de resistência nesse gênero seja mais elevado (PIRES et al., 2007).

A vigilância local das ITUs bem como da susceptibilidade aos antimicrobianos, da *E. coli* e outros patógenos causadores de ITU de origem comunitária é considerado

um guia para a escolha correta do antibiótico e o curso da terapia empírica; tendo em vista que as características fenotípicas desses patógenos podem variar com o tempo e área geográfica (LIVERMORE; PEARSON, 2007).

As taxas de resistência demonstradas neste estudo, relacionados à *E. coli*, mostraram elevada prevalência de resistência à ampicilina (57,7%), sulfametoxazol+trimetoprima (34%), ácido nalidíxico (35,4%), ciprofloxacino (25,9%) e norfloxacina (26%), apresentando semelhança com o estudo de Chambô Filho et al. (2013). Estudo multicêntrico europeu comprova o contínuo crescimento da resistência de *E. coli* uropatogênica de origem comunitária para ampicilina, trimetoprim-sulfametoxazol, ácido nalidíxico e fluoroquinolonas, porém com taxas de resistência menores ao desse estudo (KAHLMETER; POULSEN, 2012). No caso específico dos antimicrobianos com elevada taxa de resistência, como os acima mencionados, a utilização dos mesmos só deve ocorrer após conhecido o resultado do antibiograma.

Para os β -lactâmicos, em nosso estudo houve um aumento da resistência para todas as classes estudadas exceto para a ampicilina/sulbactam, porém não significativo ($p > 0,05$). Diversos estudos mostram que não deve ser usada para tratamento empírico, por ser relativamente de baixa eficácia, e também por haver uma alta prevalência de resistência para esse agente em todo o mundo (WARREN et al., 1999; GUPTA et al., 2011b)

As prevalências elevadas de resistência dos β -lactâmicos estudados, desencoraja o uso dos mesmos no tratamento empírico, principalmente quando as infecções são causadas por microrganismos produtores de β -lactamases de espectro ampliados, como já demonstrado em *E. coli* isolado em ITU de origem comunitária, a menos que esse antibiótico esteja associado com inibidores dessas enzima, como a amoxicilina/clavulanato que nesse estudo a taxa de resistência foi relativamente baixa (17,7%) (GUPTA et al., 2011a; HAMMAMI et al., 2013; ROSSIGNOL et al., 2017). Sendo assim, o uso de Penicilinas sem associação não é recomendado devido à sua baixa eficácia e alta prevalência de resistência no mundo (CULLEN et al., 2012; SHARAN; KUMAR; MUKHERJEE, 2013).

O trimetoprim/sulfametoxazol, é uma droga de primeira escolha para o tratamento de ITU, entretanto, com o crescimento das taxas de resistência dos uropatógenos a essa droga, a *Infectious Diseases Society of America* (IDSA)

recomenda que nas cistites bacterianas não complicadas do trato urinário, poderá ser utilizado, nos tratamentos empíricos, o trimetropima/sulfametoxazol, desde que a prevalência regional de resistência a esse antimicrobiano seja inferior a 20% (GUPTA et al., 2011b). Em nosso estudo, a taxa de resistência para o isolado avaliado foi elevada (35,4%), o que contraindica o seu uso como agente de primeira escolha do tratamento de cistite não complicada em Goiânia, além da análise de tendência ao longo dos anos demonstrar um discreto aumento da porcentagem de resistência com diferença percentual de 5% de 2011 a 2016, aumento esse não estatisticamente significativo com $p = 0,0719$.

As fluoroquinolonas possui boa atividade *in vitro* principalmente contra enterobactérias, entretanto esses microrganismos, atualmente, apresentam elevadas taxas de resistência a esses antibióticos em diferentes países (ITO et al., 2008; ABREU et al., 2013). Em virtude da crescente resistência entre os uropatógenos de origem comunitária, é recomendável que esses antimicrobianos sejam utilizados com cautela.

Fluoroquinolonas não são drogas de primeira escolha no caso de ITU, por causa de efeitos adversos, incluindo a seleção de variedades resistentes, mas são indicadas nos casos em que a resistência aos antimicrobianos de primeira escolha não impedem que sejam utilizados. Porém, se ocorrer resistência maior do que 10%, deve-se evitar o uso de fluoroquinolonas (GUPTA et al., 2011b). Tanto o ácido nalidíxico quanto o ciprofloxacino tiveram, em nosso estudo resistências maiores que 10%, sendo 35,4% e 25,9%, respectivamente, o que não seria recomendado para uma possível terapia empírica de primeira linha além de uma tendência crescente, com um aumento estatisticamente significativo com $p=0,0022$ em relação à ciprofloxacino o que não se confirmou com o ácido nalidíxico.

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

resistência são um alerta para o uso de tais antimicrobianos (HOOTON, 2012). Portanto, o uso de antimicrobianos dessa classe precisa ser mitigada.

Resistência ao Ácido Nalidíxico é um indicador da existência de mutação presente em um dos genes *gyrA* ou *parC*, relacionados com resistência às Quinolonas e diminuindo a potência das Fluoroquinolonas (DRLICA; ZHAO, 1997; KERN, 2004). O crescimento da resistência ao Ácido Nalidíxico alerta para a crescente resistência das Fluoroquinolonas e seu uso no teste de susceptibilidade é um útil marcador preditivo de resistência para Fluoroquinolonas (ITO et al., 2008). Isolado expressando fenótipo de resistência para o Ácido Nalidíxico, alerta para a possibilidade de ocorrer falha durante o uso terapêutico da Fluoroquinolona.

A nitrofurantoína é o antimicrobiano de primeira escolha no tratamento de ITU, por possuir uma alta eficácia, biodisponibilidade, mínimos efeitos colaterais e baixa taxa de resistência (GUPTA et al., 2011a).

Nesse estudo, os isolados de *E. coli* apresentaram baixa incidência de resistência (9,6%) e o seu aumento na evolução da resistência, apesar de mostrar tendência crescente, não foi significativa ($p=0,0868$). Como *E. coli* foi o microrganismo de maior prevalência, esse antimicrobiano pode ser utilizado para o tratamento de ITU, desde que se conheça o perfil de resistência regional.

Em relação ao macrolídeo, os dados aqui apresentados evidenciaram uma amostragem pequena, com dados zerados em algumas faixas etárias tanto em homens quanto em mulheres, que não podem ser comparados devido número total pouco significativo ($n=67$) ($p=0,9999$).

O padrão de resistência dos antimicrobianos em estudos, mostraram tendência de aumento, mas não significativo, exceto para ciprofloxacino ($p=0,0022$).

A ampicilina/sulbactam o único antimicrobiano que teve uma diminuição da tendência de resistência, entretanto seu percentual de resistência manteve-se elevado (33%), fato este, provavelmente relacionado à diminuição de seu uso terapêutico, principalmente nos protocolos de tratamento de ITU em todo o mundo, porém sem significado estatístico com $p = 0,0868$ (GUPTA et al., 2011a; CUNHA et al., 2016; GOMES et al., 2017).

O tratamento inicial da ITU de origem comunitária é muitas vezes empírico, principalmente na cistite não complicada. As opções incluem antibióticos de amplo

espectro como nitrofurantoína e amoxicilina+clavulanato (MALHOTRA; KENNEDY, 2004).

A ampicilina, a amoxicilina e as sulfonamidas não são mais os fármacos de escolha para o tratamento empírico devido à emergência generalizada de resistência em 15-20% de *E. coli* em diversas áreas dos Estados Unidos e de outros países (KERN, 2004; DREKONJA; JOHNSON, 2008; SHARAN; KUMAR; MUKHERJEE, 2013). A nitrofurantoína e a amoxicilina+clavulanato permanecem eficazes em termos de sensibilidade bacteriana, assim como corroborado em nosso estudo.

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

7 CONCLUSÃO

Os valores encontrados neste estudo, relacionados à *E. coli*, mostraram elevado percentual de resistência à ampicilina, sulfametoxazol+trimetoprima, ácido nalidíxico e ciprofloxacino e, considerando as recomendações da IDSA, não apresentam opção terapêutica adequada ao tratamento empírico das ITUs em nossa região.

A nitrofurantoína, macrolídeos e à amoxicilina+clavulanato os torna-os uma alternativa viável no tratamento empírico de ITUs causadas *E. coli* tendo em vista a alta prevalência desse agente etiológico nas ITUs em nossa região.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Novos estudos para avaliação do perfil de sensibilidade dos microrganismos aos antimicrobianos de primeira escolha no tratamento empírico contribuirão para reduzir o equívoco terapêutico, a morbimortalidade, os custos e resistência aos uropatógenos.

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

REFERÊNCIAS

ABBO, L.; HOOTON, T. Antimicrobial stewardship and urinary tract infections. **Antibiotics**, v. 3, n. 2, p. 174–192, 5 maio 2014. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/2079-6382/3/2/174/>>.

ABREU, A. G.; MARQUES, S. G.; MONTEIRO-NETO, V.; GONÇALVES, A. G. Extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in community-acquired urinary tract infections in São Luís, Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 44, n. 2, p. 469–471, 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-83822013000200020&lng=en&nrm=iso&tlng=en>.

ABUJNAH, A. A.; ZORGANI, A.; SABRI, M. A. M.; EL-MOHAMMADY, H.; KHALEK, R. A.; GHENGHESH, K. S. Multidrug resistance and extended-spectrum beta lactamases genes among Escherichia coli from patients with urinary tract infections in Northwestern Libya. **Libyan Journal of Medicine**, v. 10, n. 1, p. 26412, 2 jan. 2015. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3402/ljm.v10.26412>>.

AGGARWAL, R. A detecção do espectro de produção β -lactamase estendida entre uropatógenos. **Jornal Laboratório Médico**, v. 1, n. 1, p. 7, 2009.

AGRA, H. N. C. **Análise do perfil de resistência e genotipagem da escherichia coli na infecção do trato urinário não complicada**. 2007. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2007. Dissertação de mestrado.

AHMED, N.; HUSSAIN, T.; BISWAL, I. Comparison of etiological agents and resistance patterns of the pathogens causing community acquired and hospital acquired urinary tract infections. **Journal of Global Infectious Diseases**, v. 6, n. 3, p. 135, 2014. Disponível em: <<http://www.jgid.org/text.asp?2014/6/3/135/138515>>.

AJIBOYE, R. M.; SOLBERG, O. D.; LEE, B. M.; RAPHAEL, E.; DEBROY, C.; RILEY, L. W. Global spread of mobile antimicrobial drug resistance determinants in human and animal Escherichia coli and Salmonella strains causing community-acquired infections. **Clinical Infectious Diseases**, v. 49, n. 3, p. 365–71, 1 ago. 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19538087>>.

ALCANTARA, A. C. M. Realização de antibiograma e detecção de genes de resistência pela reação em cadeia da polimerase (PCR) em cepas de E. coli isoladas de celulite aviária coletadas de abatedouros frigoríficos do Distrito Federal. **Revista Brasília Médica**, v. 3, p. 108–113, 2010.

AMDEKAR, S.; SINGH, V.; SINGH, D. D. Probiotic therapy: immunomodulating approach toward urinary tract infection. **Current Microbiology**, v. 63, n. 5, p. 484–

90, nov. 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21901556>>.

ARAUJO, K. L.; QUEIROZ, A. C. Análise do perfil dos agentes causadores de infecção do trato urinário e dos pacientes portadores, atendidos no Hospital e Maternidade Metropolitano-SP. **J Health Sci Inst**, v. 30, n. 1, p. 7–12, 2012.

AZIZI, A.; VAEZI, T.; KOOSHKI, F.; AMIRIAN, T.; AMIRIAN, F.; AMIRIAN, M. Antimicrobial susceptibility patterns of community-acquired Gram-negative uropathogens. **African Journal of Microbiology Research**, v. 8, n. 4, p. 332–336, 22 jan. 2014. Disponível em: <<http://academicjournals.org/journal/AJMR/article-abstract/CC16D8942776>>.

BARBERINO, M. G. M. A. **Prevalência de resistência a antimicrobianos e uso de testes rápidos no diagnóstico das infecções do trato urinário adquiridas na comunidade**. 2010. Fundação Oswaldo Cruz, 2010.

BEN-AMI, R.; RODRÍGUEZ-BAÑO, J.; ARSLAN, H.; PITOUT, J. D. D.; QUENTIN, C.; CALBO, E. S.; AZAP, O. K.; ARPIN, C.; PASCUAL, A.; LIVERMORE, D. M.; GARAU, J.; CARMELI, Y. A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. **Clinical Infectious Diseases**, v. 49, n. 5, p. 682–90, 1 set. 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19622043>>.

BENT, S.; NALLAMOTHU, B. K.; SIMEL, D. L.; FIHN, S. D.; SAINT, S. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? **JAMA**, v. 287, n. 20, p. 2701–10, 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12020306>>.

BOURS, P. H. A.; POLAK, R.; HOEPELMAN, A. I. M.; DELGADO, E.; JARQUIN, A.; MATUTE, A. J. Increasing resistance in community-acquired urinary tract infections in Latin America, five years after the implementation of national therapeutic guidelines. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 14, n. 9, p. e770–4, set. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20637675>>.

BRAIOS, A.; TURATTI, T. F.; MEREDIJA, L. C. S.; CAMPOS, T. R. S.; DENADAI, F. H. M. Infecções do trato urinário em pacientes não hospitalizados: etiologia e padrão de resistência aos antimicrobianos. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 45, n. 6, p. 449–456, dez. 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442009000600003&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>.

BRASIL. **Resolução de Diretoria Colegiada Nº 44, de 17 de agosto de 2009. Dispõe sobre Boas Práticas Farmacêuticas para o controle sanitário do funcionamento, da dispensação e da comercialização de produtos e da prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e d.** Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2009/pdf/180809_rdc_44.pdf>. Acesso

em: 3 set. 2013.

BRASIL. **Resolução de Diretoria Colegiada N° 20, de 5 de maio de 2011. Dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição, isolado ou em associação.**

BRASIL. **Resolução CNS N° 466, de 12 de dezembro de 2012.** Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html>. Acesso em: 20 nov. 2016.

BUSH, K.; FISHER, J. F. Epidemiological expansion, structural studies, and clinical challenges of new β -lactamases from gram-negative bacteria. **Annual Review of Microbiology**, v. 65, p. 455–78, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21740228>>.

CATTEL, W. R. **Infections of the kidney and urinary tract.** London: Oxford University Press, 1996.

CDC. **Antibiotic resistance threats in the United States, 2013.** Disponível em: <<https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>>. Acesso em: 22 nov. 2014.

CHAMBÔ FILHO, A.; CAMARGO, A. S.; BARBOSA, F. A.; LOPES, T. F.; MOTTA, Y. R. Estudo do perfil de resistência antimicrobiana das infecções urinárias em mulheres atendidas em hospital terciário. **Rev Bras Clin Med São Paulo**, v. 11, n. 2, p. 102–107, 2013.

CLERMONT, O.; DHANJI, H.; UPTON, M.; GIBREEL, T.; FOX, A.; BOYD, D.; MULVEY, M. R.; NORDMANN, P.; RUPPÉ, E.; SARTHOU, J. L.; FRANK, T.; VIMONT, S.; ARLET, G.; BRANGER, C.; WOODFORD, N.; DENAMUR, E. Rapid detection of the O25b-ST131 clone of *Escherichia coli* encompassing the CTX-M-15-producing strains. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 64, n. 2, p. 274–7, ago. 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19474064>>.

CORREIA, C. E. D. **Infecções urinárias e susceptibilidade de uropatógenos aos antimicrobiano.** 2009. Universidade de Aveiro, 2009.

COSTA, M. D. C.; PEREIRA, P.; BOLOTINHA, C.; FERREIRA, A.; CARDOSO, R.; MONTEIRO, C.; GOMES, C. F.; GOMES, J. Frequência e susceptibilidade bacteriana em infecções urinárias: dados de um laboratório de Lisboa. Parte II. **Revista Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde**, v. 6, n. 1, p. 87 – 103, 2009. Disponível em: <<http://recil.grupolusofona.pt/handle/10437/2150>>.

CULLEN, I. M.; MANECKSHA, R. P.; MCCULLAGH, E.; AHMAD, S.; O'KELLY, F.;

FLYNN, R. J.; MCDERMOTT, T.; MURPHY, P.; GRAINGER, R.; FENNEL, J. P.; THORNHILL, J. A. The changing pattern of antimicrobial resistance within 42,033 *Escherichia coli* isolates from nosocomial, community and urology patient-specific urinary tract infections, Dublin, 1999-2009. **BJU International**, v. 109, n. 8, p. 1198–206, abr. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21883861>>.

CUNHA, M. A.; ASSUNÇÃO, G. L. M.; MEDEIROS, I. M.; FREITAS, M. R. Antibiotic resistance patterns of urinary tract infections in a Northeastern. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 58, p. 2, 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26910446>>.

D'ADDAZIO, L. B.; MORAES, S. R. Microrganismos isolados de infecção do trato urinário da comunidade. **Revista Saúde**, v. 4, n. 1, p. 11–13, 2015.

DASH, N.; AL-ZAROUNI, M.; AL-KOUS, N.; SHEHHI, F. A.-. Distribution and resistance trends of community associated urinary tract pathogens in Sharjah, UAE. **Microbiology Insights**, n. 3, p. 41–45, 2008.

DAVIES, J.; DAVIES, D. Origins and evolution of antibiotic resistance. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 74, n. 3, p. 417–433, 1 set. 2010. Disponível em: <<http://mmbr.asm.org/cgi/doi/10.1128/MMBR.00016-10>>.

DEMIR, T.; BUYUKGUCLU, T. Evaluation of the in vitro activity of fosfomycin tromethamine against Gram-negative bacterial strains recovered from community- and hospital-acquired urinary tract infections in Turkey. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 17, n. 11, p. e966–e970, nov. 2013. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201971213001732>>.

DIAS, D. J. A. **Estudo dos principais mecanismos de resistência aos antibióticos β -lactâmicos em bactérias patogênicas de gram negativo**. 2009. Universidade Nova de Lisboa, 2009.

DREKONJA, D. M.; JOHNSON, J. R. Urinary tract infections. **Primary Care**, v. 35, n. 2, p. 345–67, vii, jun. 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18486719>>.

DRLICA, K.; ZHAO, X. DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 61, n. 3, p. 377–92, set. 1997. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9293187>>.

FLORES-MIRELES, A. L.; WALKER, J. N.; CAPARON, M.; HULTGREN, S. J. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. **Nature Reviews Microbiology**, v. 13, n. 5, p. 269–284, 8 abr. 2015. Disponível em: <<http://www.nature.com/doi/10.1038/nrmicro3432>>.

FOXMAN, B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. **The American Journal of Medicine**, v. 113, n. Suppl 1A, p. 5S–13S, 8 jul. 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12113866>>.

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

FRIEDMAN, N. D.; TEMKIN, E.; CARMELI, Y. The negative impact of antibiotic resistance. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 22, n. 5, p. 416–22, maio 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26706614>>.

GOMES, S. W. C.; HEGGENDORNN, L. H.; SILVA, N. D. A.; VARGES, R. G.; P?VOA, H. C. C. Prevalence and antimicrobial susceptibility of uropathogens isolated from ambulatorial and nosocomial infections at Nova Friburgo, Rio de Janeiro, Brazil. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, v. 7, n. 1, 19 jan. 2017. Disponível em: <<https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/7985>>.

GOULD, C. V.; UMSCHIED, C. A.; AGARWAL, R. K.; KUNTZ, G.; PEGUES, D. A. Guideline for Prevention of Catheter-Associated Urinary Tract Infections 2009. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 31, n. 4, p. 319–326, 2 abr. 2010. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0195941700038236/type/journal_article>.

GRABE, M.; BARTOLETTI, R.; JOHANSEN, T. E. B.; CAI, T.; ÇEK, M.; KÖVES, B.; NABER, K. G.; PICKARD, R. S.; TENKE, P.; WAGENLEHNER, F.; WULLT, B. **Guidelines on urological infections**. [s.l.] European Association of Urology, 2015.

GUPTA, K.; HOOTON, T. M.; MILLER, L.; UNCOMPLICATED UTI IDSA GUIDELINE COMMITTEE. Managing uncomplicated urinary tract infection -making sense out of resistance data. **Clinical Infectious Diseases**, v. 53, n. 10, p. 1041–2, nov. 2011a. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21940416>>.

GUPTA, K.; HOOTON, T. M.; NABER, K. G.; WULLT, B.; COLGAN, R.; MILLER, L. G.; MORAN, G. J.; NICOLLE, L. E.; RAZ, R.; SCHAEFFER, A. J.; SOPER, D. E.; 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. **Clinical Infectious Diseases**, v. 52, n. 5, p. e103–20, 1 mar. 2011b. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21292654>>.

HALL, B. G.; BARLOW, M. Revised Ambler classification of {beta}-lactamases. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 55, n. 6, p. 1050–1, jun. 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15872044>>.

HAMMAMI, S.; SAIDANI, M.; FERJENI, S.; AISSA, I.; SLIM, A.; BOUTIBA-BEN BOUBAKER, I. Characterization of extended spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in community-acquired urinary tract infections in Tunisia. **Microbial Drug Resistance**, v. 19, n. 3, p. 231–6, jun. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23363379>>.

HAWKEY, P. M.; JONES, A. M. The changing epidemiology of resistance. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 64, n. Supplement 1, p. i3–i10, 1 set. 2009. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkp256>>.

HOOTON, T. M. Pathogenesis of urinary tract infections: an update. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 46, n. Suppl 1, p. 1–7; discussion 63–5, set. 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11051617>>.

HOOTON, T. M. Clinical practice: uncomplicated urinary tract infection. **The New England Journal of Medicine**, v. 366, n. 11, p. 1028–37, 15 mar. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22417256>>.

ITO, C. A. S.; GALES, A. C.; TOGNIM, M. C. B.; MUNERATO, P.; DALLA COSTA, L. M. Quinolone-resistant *Escherichia coli*. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 12, n. 1, p. 5–9, fev. 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18553006>>.

KAHLMETER, G.; ECO.SENS. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 51, n. 1, p. 69–76, jan. 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12493789>>.

KAHLMETER, G.; POULSEN, H. O. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO·SENS study revisited. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 39, n. 1, p. 45–51, jan. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22055529>>.

KARLOWSKY, J. A.; LAGACÉ-WIENS, P. R. S.; SIMNER, P. J.; DECORBY, M. R.; ADAM, H. J.; WALKTY, A.; HOBAN, D. J.; ZHANEL, G. G. Antimicrobial resistance in urinary tract pathogens in Canada from 2007 to 2009: CANWARD surveillance study. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 55, n. 7, p. 3169–75, jul. 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21537027>>.

KERN, W. V. Fluoroquinolone consumption and resistance in haematology-oncology patients: ecological analysis in two university hospitals 1999-2002.

Journal of Antimicrobial Chemotherapy, v. 55, n. 1, p. 57–60, 1 dez. 2004. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkh510>>.

KIFFER, C. R.; MENDES, C.; OPLUSTIL, C. P.; SAMPAIO, J. L. Antibiotic resistance and trend of urinary pathogens in general outpatients from a major urban city. **International Braz J Urol**, v. 33, n. 1, p. 42–49, fev. 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-55382007000100007&lng=en&tlng=en>.

LINHARES, I.; RAPOSO, T.; RODRIGUES, A.; ALMEIDA, A. Frequency and antimicrobial resistance patterns of bacteria implicated in community urinary tract infections: a ten-year surveillance study (2000-2009). **BMC Infectious Diseases**, v. 13, p. 19, 18 jan. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23327474>>.

LITTLE, P.; TURNER, S.; RUMSBY, K.; WARNER, G.; MOORE, M.; LOWES, J. A.; SMITH, H.; HAWKE, C.; MULLEE, M. Developing clinical rules to predict urinary tract infection in primary care settings: Sensitivity and specificity of near patient tests (dipsticks) and clinical scores. **British Journal of General Practice**, v. 56, n. 529, p. 606–612, 2006.

LIVERMORE, D. M.; PEARSON, A. Antibiotic resistance: location, location, location. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 13, n. Suppl 2, p. 7–16, jun. 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17488371>>.

LOPES, P. M.; QUEIROZ, T. F. F.; RODRIGUES, F. C.; CASTRO, A. S. B. Escherichia coli como agente etiológico de infecções do trato urinário em pacientes do município de Viçosa-MG. **Rev Bras Farm**, v. 93, n. 1, p. 43–47, 2012.

MAGALHÃES, P. O.; LOPES, A. M.; MAZZOLA, P. G.; RANGEL-YAGUI, C.; PENNA, T. C. V.; PESSOA, A. Methods of endotoxin removal from biological preparations: a review. **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, v. 10, n. 3, p. 388–404, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17727802>>.

MALDANER, N. Ione; CAVALLI, V.; ROSSI, E. M.; SCAPIN, D.; SARDIGLA, C. U. Perfil antimicrobiano de cepas de Escherichia coli isolados de pessoas com suspeita de infecção do trato urinário. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 43, n. 2, p. 145–147, 2011.

MALHOTRA, S. M.; KENNEDY, W. A. Urinary tract infections in children: treatment. **The Urologic Clinics of North America**, v. 31, n. 3, p. 527–34, ago. 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15313062>>.

MANGES, A. R.; TABOR, H.; TELLIS, P.; VINCENT, C.; TELLIER, P.-P. Endemic and epidemic lineages of Escherichia coli that cause urinary tract infections.

Emerging Infectious Diseases, v. 14, n. 10, p. 1575–1583, out. 2008. Disponível em: <http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/14/10/08-0102_article.htm>.

MARTINS, F.; VITORINO, J.; ABREU, A. Avaliação do perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos de microrganismos isolados em urina na Região do Vale do Sousa e Tâmega. **Acta Medica Portuguesa**, v. 23, n. 4, p. 641–646, 2010.

MENDES, R. E.; CASTANHEIRA, M.; PIGNATARI, A. C. C.; GALES, A. C. Metallo-beta-lactamases. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 42, n. 2, p. 103–113, abr. 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442006000200007&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>.

MENEZES, K. M. P.; GÓIS, M. A. G.; OLIVEIRA, I. D.; PINHEIRO, M. S.; BRITO, A. M. G. Avaliação da resistência da Escherichia coli frente a Ciprofloxacina em uroculturas de três laboratórios clínicos de Aracaju-SE. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 41, n. 3, p. 239–242, 2009.

MORAES, D.; BRAOIOS, A.; ALVES, J. L. B.; COSTA, R. M. da. Prevalence of uropathogens and antimicrobial susceptibility profile in outpatient from Jataí-GO. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 50, n. 3, 2014. Disponível em: <<http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/1676-2444.20140015>>.

MWAKA, A. D.; MAYANJA-KIZZA, H.; KIGONYA, E.; KADDU-MULINDWA, D. Bacteriuria among adult non-pregnant women attending Mulago hospital assessment centre in Uganda. **African Health Sciences**, v. 11, n. 2, p. 182–9, jun. 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21857848>>.

NABER, K. G.; SCHITO, G.; BOTTO, H.; PALOU, J.; MAZZEI, T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. **European Urology**, v. 54, n. 5, p. 1164–75, nov. 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18511178>>.

NAJAR, M. S.; SALDANHA, C. L.; BANDAY, K. A. Approach to urinary tract infections. **Indian Journal of Nephrology**, v. 19, n. 4, p. 129–39, out. 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20535247>>.

OUSLANDER, J. G.; GREENGOLD, B.; CHEN, S. External catheter use and urinary tract infections among incontinent male nursing home patients. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 35, n. 12, p. 1063–70, dez. 1987. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3680838>>.

PASSADOURO, R.; FONSECA, R.; FIGUEIREDO, F.; LOPES, A.; FERNANDES, C. Evaluation of the antimicrobial susceptibility of community-acquired urinary tract infection. **Acta Médica Portuguesa**, v. 27, n. 6, p. 737–742, 2014.

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

PATERSON, D. L.; BONOMO, R. A. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 18, n. 4, p. 657–86, out. 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16223952>>.

PHILLIPS, I.; EYKYN, S.; KING, A.; GRANSDEN, W. R.; ROWE, B.; FROST, J. A.; GROSS, R. J. Epidemic multiresistant Escherichia coli infection in West Lambeth Health District. **Lancet**, v. 1, n. 8593, p. 1038–41, 7 maio 1988. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2896879>>.

PIRES, M. C. S.; FROTA, K. S.; MARTINS JUNIOR, P. O.; CORREIA, A. F.; CORTEZ-ESCALANTE, J. J.; SILVEIRA, C. A. Prevalence and bacterial susceptibility of community acquired urinary tract infection in University Hospital of Brasilia, 2001 to 2005. **Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 40, n. 6, p. 643–647, 2007.

POLETO, K. Q.; REIS, C. Suscetibilidade antimicrobiana de uropatógenos em pacientes ambulatoriais na cidade de Goiânia, GO. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 38, n. 5, p. 416–420, out. 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822005000500011&lng=pt&tlng=pt>.

PRATS, G.; NAVARRO, F.; MIRELIS, B.; DALMAU, D.; MARGALL, N.; COLL, P.; STELL, A.; JOHNSON, J. R. Escherichia coli serotype O15:K52:H1 as a uropathogenic clone. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 38, n. 1, p. 201–9, jan. 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10618088>>.

QUEIROZ, C. A.; FELÍCIO, V. P. T. Infecções urinárias de origem bacteriana em pacientes atendidos em laboratórios de análises clínicas de Presidente Olegário-MG. **NewsLab**, v. 101, p. 106–111, 2010.

ROSSIGNOL, L.; VAUX, S.; MAUGAT, S.; BLAKE, A.; BARLIER, R.; HEYM, B.; LE STRAT, Y.; BLANCHON, T.; HANSLIK, T.; COIGNARD, B. Incidence of urinary tract infections and antibiotic resistance in the outpatient setting: a cross-sectional study. **Infection**, v. 45, n. 1, p. 33–40, fev. 2017. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27234045>>.

RUPPÉ, É.; WOERTHER, P.-L.; BARBIER, F. Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli. **Annals of Intensive Care**, v. 5, n. 1, p. 21, 12 dez. 2015. Disponível em: <<http://www.annalsintensivecare.com/content/5/1/21>>.

SAIDENBERG, A. B. S. **Detecção de fatores de virulência de escherichia coli isoladas em psitacídeos com diferentes manifestações clínicas**. 2008. Universidade de São Paulo, 2008.

SAINT, S.; KAUFMAN, S. R.; ROGERS, M. A. M.; BAKER, P. D.; OSSENKOP, K.; LIPSKY, B. A. Condom versus indwelling urinary catheters: a randomized trial. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 54, n. 7, p. 1055–61, jul. 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16866675>>.

SANTANA, T. C. F. S. de; PEREIRA, E. D. M. M.; MONTEIRO, S. G.; CARMO, M. S. do; TURRI, R. D. J. G.; FIGUEIREDO, P. D. M. S. Prevalência e resistência bacteriana aos agentes antimicrobianos de primeira escolha nas infecções do trato urinário no município de São Luís-MA. **Revista de Patologia Tropical**, v. 41, n. 4, p. 409–418, 18 dez. 2012. Disponível em: <<http://www.revistas.ufg.br/index.php/iptsp/article/view/21704>>.

SEIJA, V.; FRANTCHEZ, V.; VENTURA, V.; PINTOS, M.; GONZÁLEZ, M. Factores asociados al desarrollo de infección urinaria de origen comunitario causada por *Escherichia coli* resistente a fluoroquinolonas. **Revista Chilena de Infectología**, v. 31, n. 4, p. 400–405, ago. 2014. Disponível em: <http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182014000400004&lng=en&nrm=iso&tlng=en>.

SHARAN, R.; KUMAR, D.; MUKHERJEE, B. Bacteriology and antibiotic resistance pattern in community acquired urinary tract infection. **Indian Pediatrics**, v. 50, n. 7, p. 707, jul. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23942441>>.

SILVEIRA, A. C. de O.; SOUZA, H. A. P. H. de M. de; ALBINI, C. A. A *Gardnerella vaginalis* e as infecções do trato urinário. **J Bras Patol Med Lab**, v. 46, n. 4, p. 295–300, 2010.

SIROT, D.; SIROT, J.; LABIA, R.; MORAND, A.; COURVALIN, P.; DARFEUILLE-MICHAUD, A.; PERROUX, R.; CLUZEL, R. Transferable resistance to third-generation cephalosporins in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*: identification of CTX-1, a novel beta-lactamase. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 20, n. 3, p. 323–34, set. 1987. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3316146>>.

SLAVCHEV, G.; PISAREVA, E.; MARKOVA, N. Virulence of uropathogenic *Escherichia coli*. **Journal of Culture Collections**, v. 6, p. 3–9, 2009.

STEFANIUK, E.; SUCHOCKA, U.; BOSACKA, K.; HRYNIEWICZ, W. Etiology and antibiotic susceptibility of bacterial pathogens responsible for community-acquired urinary tract infections in Poland. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 35, n. 8, p. 1363–1369, 18 ago. 2016. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s10096-016-2673-1>>.

STÜRENBURG, E.; SOBOTTKA, I.; LAUFS, R.; MACK, D. Evaluation of a new screen agar plate for detection and presumptive identification of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 51, n. 1, p. 51–5, jan. 2005. Disponível

em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15629229>>.

TORTORA, J. G.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**. 10. ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.

TRIGO, S. E. T. **Infecção do trato urinário e resistência aos antimicrobianos**. 2012. Unversidade de Aveiro, 2012.

TULLUS, K.; HÖRLIN, K.; SVENSON, S. B.; KÄLLENIUS, G. Epidemic outbreaks of acute pyelonephritis caused by nosocomial spread of P fimbriated *Escherichia coli* in children. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 150, n. 5, p. 728–36, nov. 1984. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6149248>>.

WARREN, J. W.; ABRUTYN, E.; HEBEL, J. R.; JOHNSON, J. R.; SCHAEFFER, A. J.; STAMM, W. E. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). **Clinical Infectious Diseases**, v. 29, n. 4, p. 745–58, out. 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10589881>>.

WELLINGTON, E. M. H.; BOXALL, A. B. A.; CROSS, P.; FEIL, E. J.; GAZE, W. H.; HAWKEY, P. M.; JOHNSON-ROLLINGS, A. S.; JONES, D. L.; LEE, N. M.; OTTEN, W.; THOMAS, C. M.; WILLIAMS, A. P. The role of the natural environment in the emergence of antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 13, n. 2, p. 155–165, 2013.

WILLEY, J. M.; SHERWOOD, L. M.; WOOLVERTON, C. J. The host microbe interaction. In: **Presscott's Microbiology**. 8. ed. Glasgow: McGraw Hill, 2011. p. 731–736.

ZHANEL, G. G.; HISANAGA, T. L.; LAING, N. M.; DECORBY, M. R.; NICHOL, K. A.; WESHNOWESKI, B.; JOHNSON, J.; NOREDDIN, A.; LOW, D. E.; KARLOWSKY, J. A.; NAUTICA GROUP; HOBAN, D. J. Antibiotic resistance in *Escherichia coli* outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 27, n. 6, p. 468–75, jun. 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16713191>>.

ANEXOS

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



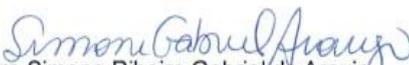
PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS - PUC/GOIÁS

ANEXO B - DECLARAÇÃO HEMATOLOGIA E LABORATÓRIO DE PESQUISAS CLÍNICAS LTDA.



DECLARAÇÃO

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


Dra Simone Ribeiro Gabriel de Araujo

Responsável Técnico

Simone R. Gabriel Araujo
CRM-GO 1235
Biomédica

Goiania 25 de fevereiro de 2014

ANEXO C - DECLARAÇÃO LABORATÓRIO MÉDICO OSWALDO CRUZ



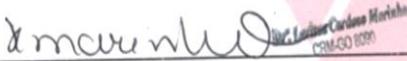
OSWALDO CRUZ
LABORATÓRIO MÉDICO

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

Declaração

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

Goiânia, 17 de maio 2013.



Dra Larissa Cardoso Marinho
CRM-GO 11391

Dra Larissa Cardoso Marinho – Direção técnica

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

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

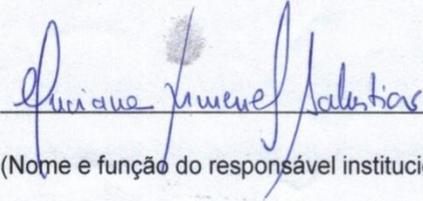
ANEXO D - DECLARAÇÃO LABORATÓRIO C.A.P.C.

<p>Dr. ÉLBIO C. DE PAULA CRM 1930</p> <p>Dr. LUCIANA XIMENES CRM 10339</p> <p>Dr. YARA R. XIMENES CRM 1604</p> <p>Dr. HENRIQUE MOURA DE PAULA CRM 15296</p>		<ul style="list-style-type: none"> ● Anatomia Patológica ● Citopatologia ● Patologia Clínica (Medicina Laboratorial) ● Imuno-histoquímica ● Mamografia ● Ultra-sonografia ● Densitometria Óssea
---	--	--

Declaração

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

Goiânia, 23 de Maio 2013.



(Nome e função do responsável institucional)

MATRIZ: Av. Dr. Ismerino Soares de Carvalho (ant. Av. Z), -Esq. c/ Rua 8-A, nº 789, St. Aeroporto - Tel.: (62) 3224-1011 - Goiânia - Goiás.
 UNIDADE BUENO: Av. T-10 c/ Av. T-15 nº 460 (Em frente ao Goiânia Shopping), St. Bueno - Tel.: (62) 3285-4615 - Goiânia - Goiás.