



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

Luciana Moreira dos Santos

**Resistência de *Escherichia coli* de origem comunitária isolada do trato urinário
em crianças e adolescentes do sexo feminino**

Goiânia
2018

Luciana Moreira dos Santos

**Resistência de *Escherichia coli* de origem comunitária isolada do trato urinário
em crianças e adolescentes do sexo feminino**

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

2018

S237r

Santos, Luciana Moreira dos
Resistência de Escherichia coli de origem comunitária
isolada do trato urinário em crianças e adolescentes
o sexo feminino[recurso eletrônico]/ Luciana Moreira
dos Santos.-- 2018.
65 f.; il.

Texto em português com resumo em inglês
Dissertação (mestrado) - Pontifícia Universidade Católica
de Goiás, Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu
em Atenção à Saúde, Goiânia, 2018
Inclui referências f.44-51

1. Infecção em crianças. 2. Infecções urinárias -
(subd. geog.) - Crianças - adolescentes. 3. Escherichia
coli - Crianças - adolescentes. 4. Drogas - Resistência
em micro-organismos. I.Carmo Filho, José Rodrigues
do. II.Pontifícia Universidade Católica de Goiás.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Luciana Moreira dos Santos

**Resistência de *Escherichia coli* de origem comunitária isolada do trato urinário
em crianças e adolescentes do sexo feminino**

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 15 de março de 2018.

BANCA EXAMINADORA:

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

Prof.^a Dr.^a Milca Severino Pereira
Membro Efetivo, interno ao Programa - PUC Goiás

Prof.^a Dr.^a Marília Dalva Turchi
Membro Efetivo, externo ao Programa - UFG Goiás

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

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

DEDICATÓRIA

Dedico esta pesquisa a todos aqueles que me apoiaram durante toda esta caminhada. Vocês estarão sempre em minha memória. Aos que vieram antes de mim e àqueles que virão depois, colaborando para o desenvolvimento da humanidade.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a **Deus** em primeiro lugar, sempre, por qualquer coisa da vida.

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 eternidade.

Ao **Prof. Dr. Antônio Henrique Garcia** que sempre me incentivou, apoiou e acreditou em mim, contribuindo para ser quem sou hoje.

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

Ao meu filho **Joaquim Delfino Moreira** que, mesmo tão pequeno foi minha maior força.

Às **minhas amigas** que sempre me apoiaram e incentivaram nos momentos de desespero.

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

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

SUMÁRIO

RESUMO	9
ABSTRACT	10
1 APRESENTAÇÃO	12
2 INTRODUÇÃO	13
3 OBJETIVOS	15
3.1 Objetivo geral	15
3.2 Objetivos específicos	15
4 REVISÃO DA LITERATURA	16
4.1 Classificação da ITU e suas características clínicas	16
4.2 Epidemiologia da ITU de origem comunitária.....	17
4.2.1 Epidemiologia da ITU no mundo	17
4.2.2 Epidemiologia da ITU no Brasil	19
4.3 Emergência da resistência bacteriana e o impacto no tratamento da ITU de origem comunitária.....	20
5 MÉTODO	24
5.1 Tipo, localização e período do estudo	24
5.2 População do estudo.....	24
5.3 Critérios de inclusão e exclusão	24
5.4 Coleta de dados	25
5.5 Tratamentos estatísticos	26
5.6 Aspectos éticos	26
6 RESULTADOS	27
CONSIDERAÇÕES FINAIS	43
REFERÊNCIAS	44
ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	52
ANEXO B - DECLARAÇÃO HEMATOLOGIA E LABORATÓRIO DE PESQUISAS CLÍNICAS LTDA	54
ANEXO C - DECLARAÇÃO LABORATÓRIO MÉDICO OSWALDO CRUZ	55
ANEXO D - DECLARAÇÃO LABORATÓRIO C.A.P.C.	56
APÊNDICE A – NORMAS DE PUBLICAÇÃO	57

LISTA DE FIGURAS

- Fig. 1** Frequência de uroculturas positivas. 2011-2016. Goiânia-Go, Brasil.31
- Fig. 2** Susceptibilidade dos isolados de *E. coli* (n = 720) em crianças e adolescentes. 2011-2016. Goiânia-Go, Brasil32
- Fig. 3** Evolução temporal do padrão de resistência antimicrobiana de *E. coli* em crianças e adolescentes do sexo feminino (n=720). 2011-2016. -Go, Brasil . 33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Resistência de E. coli aos antimicrobianos selecionados por faixa etária (n=720) – 2011-2016. Goiânia-Go, Brasil.	32
Tabela 2 Resistência em cepas de E. coli isoladas em uroculturas por antibiótico. 2011-2016. Goiânia-Go, Brasil.....	34

LISTA DE SIGLAS

AMC	Amoxicilina + Clavulanato
AMP	Ampicilina
AMP/SUL	Ampicilina + Sulbacta
CIP	Ciprofloxacino
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
CTX-M	Cefotaximase
ESBL	β -lactâmicos de Espectro Estendido
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i> .
gyrA	DNA girase A
gyrB	DNA girase B
IDSA	<i>Infectious Diseases Society of America</i>
ITU	Infecção do Trato Urinário
LVX	Levofloxacina
NAL	Ácido Nalidíxico
NIT	Nitrofurantoína
OFX	Ofloxacina
PUC-GO	Pontifícia Universidade Católica de Goiás
SADI	Sociedade Americana de Doenças Infecciosas
SEMDI	Sociedade Europeia de Microbiologia e Doenças Infecciosas
SXT	Sulfametoxazol + Trimetoprima
SUS	Sistema Único de Saúde
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>

RESUMO

SANTOS, L. M. **Resistência de *Escherichia coli* de origem comunitária isolada do trato urinário em crianças e adolescentes do sexo feminino**. 2018. 65p. Dissertação de Mestrado – Escola de Ciências Sociais e da Saúde - Mestrado em Atenção à Saúde, Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia.

Justificativa e objetivo: Infecção do Trato Urinário (ITU) é uma das infecções bacterianas mais comuns na infância e causa morbidade aguda e crônica. O objetivo do estudo foi analisar os laudos de ITU de origem comunitária em crianças e adolescentes do sexo feminino com idade entre 0 e 19 anos para avaliar os padrões de suscetibilidade e a evolução da resistência de *Escherichia coli*. **Método:** Estudo transversal, realizado nos anos de 2011 a 2016, com a participação de quatro laboratórios clínicos. Todos os laudos das uroculturas positivas com o respectivo antibiograma foram considerados. Apenas o primeiro relatório de cada paciente foi incluído na análise e os casos de reinfecção ocorridos três meses ou mais após a primeira. **Resultados:** Dos 149.179 antibiogramas avaliados, 15.255 (10,2%) foram uroculturas positivas, das quais 9.335 (89,8%) foram a *E. coli* que causou ITU em 720 (7,7%) crianças e adolescentes do sexo feminino com idade entre 0 e 19 anos. As maiores taxas de resistência foram a Ampicilina (57,9%) e Trimetoprima + Sulfametoxazol (27,5%), com crescente evolução da resistência para todos os antimicrobianos avaliados. **Conclusão:** Houve crescente evolução da resistência aos principais antibióticos de primeira escolha no tratamento de ITU de origem comunitária. Nitrofurantoína, Ampicilina + Sulbactam, Amoxicilina + Clavulanato e a Amicacina são as alternativas viáveis para o tratamento empírico de ITU causada por *E. coli*.

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

ABSTRACT

SANTOS, L. M. **Resistance in community-acquired *Escherichia coli* isolated from urinary tract in female children and adolescents.** 2018. 64p. Master's Dissertation - School of Social Sciences and Health - Master's Degree in Health Care, Pontificia Catholic University of Goiás, Goiânia.

Justification and objective: Urinary Tract Infection (UTI) is one of the most common bacterial infections in childhood and cause acute and chronic morbidity. The aim of the study was to analyze community-acquired UTI reports within female children and adolescents between 0 and 19 years of age, to assess susceptibility patterns and the evolution of *Escherichia coli* resistance. **Method:** Cross-sectional study, performed from 2011 to 2016, with the participation of four laboratories. All the positive urine cultures with the corresponding antibiogram were considered. Only the first report of each patient was included in the analysis, and the reinfection cases that occurred three or more months after the first one. **Results:** From the 149.179 evaluated antibiograms, 15.255 (10,22%) were positive urine cultures, of which 9.335 (89,81%) were *E. coli* that caused UTI in 720 (7,71%) women aged between 0 and 19 years. The highest resistance rates were the Ampicillin (57,9%) and the Trimethoprim + Sulfamethoxazole (27,5%), with progressive increase of resistance for all the evaluated antimicrobial agents. **Conclusion:** There was an increasing evolution resistance to the main first choice antibiotics for the community-acquired UTI treatment. Nitrofurantoin, Ampicillin + Sulbactam, Amoxicillin + Clavulanate and Amikacin are the viable alternatives for the empirical treatment of UTI caused by *E. coli*.

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

1 APRESENTAÇÃO

A pesquisa intitulada “Resistência de *Escherichia coli* de origem comunitária isolada do trato urinário em crianças e adolescentes do sexo feminino” advém da preocupação da autora em contribuir com achados para a literatura de como a bactéria *E. coli* está evoluindo nos últimos anos em todas as faixas etárias da população. A partir da caminhada profissional como biomédica e enfermeira, foi possível conhecer, estudar, pesquisar e adquirir experiência com os mais diversos casos clínicos de infecção do trato urinário em crianças e adolescentes.

Este estudo deve contribuir com as políticas públicas de saúde voltadas para crianças e adolescentes, tendo em vista a crescente procura destes nas unidades de saúde com queixas relacionadas à infecção de trato urinário e que, em diversos casos, foram confirmados ITU por *E. coli* com aumento da resistência para vários antimicrobianos. E, de posse dos resultados, a pesquisa visa contribuir para a importância de se fazer tratamento empírico direcionado para dados epidemiológicos locais, para minimizar a ocorrência de ITU causada por bactérias multirresistentes nessa população.

A fim de compreender o objeto de estudo da pesquisa, me debrucei no estudo do perfil da resistência de *E. coli*, devido às várias inquietações relacionadas ao quantitativo de casos com ITU para esse tipo de bactéria. Diante desta realidade local, surgiram inquietações para analisar a crescente evolução da resistência de *E. coli* aos antimicrobianos.

A dissertação é composta de cinco capítulos, sendo os primeiros capítulos introdutórios e de revisão da literatura que apresentaram o problema a ser estudado e o que já se tem avançado no conhecimento nessa temática. No quarto capítulo, estão apresentados os métodos, e no quinto e último capítulo foram apresentados os resultados e discussão em forma de artigo intitulado “Resistência de *Escherichia coli* de origem comunitária em crianças e adolescentes do sexo feminino”. Apesar das limitações de um estudo que utiliza de dados secundários, traz resultados importantes para a escolha de antimicrobianos para o tratamento empírico de ITU de origem comunitária.

2 INTRODUÇÃO

Desde o advento da penicilina no arsenal terapêutico de uso em humanos, o mundo assiste à tendência de aumento da prevalência de micro-organismos cada vez mais resistentes aos antimicrobianos disponíveis (BAGHERI, 2014). Essa realidade também já é evidenciada entre os micro-organismos causadores de Infecção do Trato Urinário (ITU) de origem comunitária (CULLEN, MANECKSHA, MCCULLAGH, 2012; MARAKI, et al., 2013; CUNHA, ASSUNÇÃO, FREITAS, 2016).

A ITU é definida pela invasão de micro-organismos em qualquer estrutura do trato urinário, desde a uretra até os rins, que levam a lesões teciduais (BERBEL, GURAL, SCHIRR, 2011; NASCIMENTO, OLIVEIRA, ARAÚJO, 2012; KELIE, KERBAUY, DESSUNTI, 2013). A contaminação com a microbiota intestinal, por via ascendente, constitui a forma mais frequente de infecção urinária (BORGES, et al., 2014). O principal mecanismo para impedir a proliferação bacteriana é o livre fluxo urinário desde o parênquima renal até a eliminação pela uretra por meio da micção. Na maioria das vezes, as etiologias da ITU são bacterianas, mas também podem ser causadas por vírus ou fungos (MARTINS, VITORINO, ABREU, 2010).

A infecção comunitária é definida como toda infecção constatada ou em incubação anteriormente à admissão do paciente no hospital, conforme Portaria 2.616, de 12 de maio de 1998, do Ministério da Saúde (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009). Distingue-se da infecção hospitalar, que é a adquirida após a internação do paciente, manifestando-se durante a internação ou após a alta, quando é possível relacioná-la com a internação ou procedimentos hospitalares (ANVISA, 1998).

Em relação ao patógeno que acomete indivíduos para ITU, os principais responsáveis são os germes gram-negativos entéricos especialmente a bactéria aeróbica *E.coli*, considerada como o patógeno de maior frequência (ADWAN, et al., 2014).

Diferentes estudos demonstraram a prevalência da ITU que varia dentro de um mesmo país ou mesmo dentro da mesma região (CUNHA, ASSUNÇÃO, FREITAS, 2016). Diante desta variabilidade no perfil de resistência da ITU e dos seus agentes etiológicos, torna imperativo conhecer as características epidemiológicas desses micro-organismos, pois é fundamental para estabelecer a terapia empírica inicial mais direcionada. Essa conduta evita o uso de

antimicrobianos desnecessários e, sobretudo, pode minimizar a pressão seletiva e retardar a emergência de bactérias mais resistentes.

O aumento de bactérias multirresistentes representa um desafio para o tratamento dessas infecções necessitando, portanto, de revisões e análises periódicas do perfil de susceptibilidade dos micro-organismos associados com estas infecções e até mesmo detectar a emergência de novos patógenos causadores de ITU.

A criação de um sistema de monitorização da resistência bacteriana seria um importante passo para a detecção da resistência que contribue para a seleção da terapia empírica local mais eficaz e permite a implementação de medidas de prevenção. Essas medidas têm seu impacto social e econômico, pois reduzem os custos à medida que diminui o uso de drogas mais caras e mais tóxicas, como também reduzem a necessidade de internação, a morbidade e a mortalidade.

No Brasil, poucos estudos investigam a evolução temporal da resistência antimicrobiana dos uropatógenos em pacientes com ITU adquirida na comunidade, o que justifica a realização deste estudo.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Descrever o padrão de susceptibilidade de *E. coli* e sua evolução temporal em crianças e adolescentes do sexo feminino com Infecção do Trato Urinário (ITU) de origem comunitária.

3.2 Objetivos específicos

- Identificar a proporção de *E. coli* em infecção do trato urinário de origem comunitária;
- Avaliar o perfil de susceptibilidade aos diversos antimicrobianos comumente usados no tratamento da infecção urinária de origem comunitária causada por *E. coli*;
- Avaliar a evolução do fenótipo de resistência de *E. coli*.

4 REVISÃO DA LITERATURA

4.1 Classificação da ITU e suas características clínicas

As manifestações clínicas de ITU variam conforme o sítio anatômico, sendo classificado como uretrite, cistite e pielonefrite ou pelo grau de severidade como não complicada ou simples, complicada ou severa (HISANO, et al., 2015).

A uretrite é uma entidade clínica caracterizada por disúria e polaciúria. A cistite é consequente da aderência da bactéria à bexiga levando ao quadro de infecção do trato urinário baixo, cuja manifestação clínica é expressa por disúria, polaciúria; dor suprapúbica, urina com odor forte e aspecto turvo; hematúria e lombalgia podem estar presentes. A pielonefrite, também denominada infecção do trato urinário alto ou nefrite intersticial bacteriana, consiste na infecção da pelve ou parênquima renal e costuma se diferenciar da cistite pela presença de sintomas clínicos mais exuberantes e sistêmicos, como: dor no flanco ou abdômen, febre, mal-estar geral, anorexia, náuseas e vômitos, calafrios, cefaleia e taquipneia (BAUMGARTEN, et al., 2011; HISANO, et al., 2015).

Nos lactentes, a principal manifestação clínica é a febre. Raramente podem ocorrer sinais e sintomas mais específicos, como polaciúria, disúria, dor lombar e gotejamento urinário. Os sintomas inespecíficos como hiporexia e baixo ganho de peso também podem ser observados. Nos lactentes com febre acima de 38,5°C e sem origem definida, a prevalência de ITU varia de 3,3 a 7,7%. As crianças poderão apresentar manifestações clínicas menos específicas, como falta de apetite, perda de peso e déficit de crescimento. A intensidade e a prevalência de sintomas poderão variar entre os indivíduos (RODRIGUES, BARROSO, 2011).

Para os neonatos e lactentes até 60 dias de vida, a definição de ITU ainda é problemática, uma vez que não se aplicam os mesmos critérios diagnósticos propostos para as crianças mais velhas, e alguns estudos demonstram que, em crianças com menos de oito semanas de vida, a uroanálise alterada tem baixa sensibilidade, em torno de 30%, para confirmar ITU. Aproximadamente 1% dos meninos e 3 a 5% das meninas apresentam um episódio de ITU durante a infância. Destes, cerca de 30 a 50% irão apresentar, pelo menos, um episódio de recidiva (SANTANA, et al., 2012).

Na infância, a ITU é mais frequente em crianças com idade de zero até seis meses no sexo masculino e acima de seis meses no sexo feminino. Cerca de 5% das crianças de dois meses a dois anos de idade que apresentam febre, sem causa conhecida, podem apresentar infecção urinária (GUIDONI, TOPOROVSKI, 2001).

As crianças são mais vulneráveis a complicações imediatas e a longo prazo, incluindo cicatriz renal e falência renal, portanto necessitam de tratamento adequado (BRYCE, HAY, LANE, 2016). A ITU ocorre com frequência em ambos os sexos e em todos os grupos etários, porém, em mulheres com idade entre 16 e 64 anos com vida sexual ativa, a incidência é maior do que entre os homens. Também, populações específicas, como gestantes, idosos com mais de 60 anos de idade, pacientes com lesões na medula espinhal ou diabetes possuem risco de infecção aumentado (SANTANA, et al., 2012; RANGEL, TRESSA, ZAGO, 2013).

As mulheres com ITU estão associadas com o deslocamento ascendente das bactérias para região periuretral, sendo contaminada com micro-organismos fecal. Prevalência elevada de ITU em mulheres nas faixas etárias entre 11 e 30 anos está associada ao início da atividade sexual e à gravidez (HOOTON, 2000).

Dentre as condições que se associam, a ITU inclui as de causa obstrutiva (hipertrofia benigna de próstata, tumores, urolitíase, estenose de junção ureteropielica, corpos estranhos, etc.), anatomofuncional (bexiga neurogênica, refluxo vesico-ureteral, rim-espongiomedular, nefrocalcinose, cistos renais, divertículos vesicais), metabólica (insuficiência renal, Diabetes *Mellitus*, transplante renal), também por uso de cateter de demora ou qualquer tipo de instrumentação (SANTANA, et al., 2012; NITZAN, et al., 2015).

4.2 Epidemiologia da ITU de origem comunitária

4.2.1 Epidemiologia da ITU no mundo

Estima-se que, em todo o mundo, a incidência de ITU é de 150 milhões por ano, e que a *E. coli* é o uropatógeno de maior prevalência (PRAKASH; SAXENA, 2013). A prevalência de outros uropatógenos tais como *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella pneumoniae* varia entre regiões ao redor do mundo (BEYENE, TSEGAYE, 2011; MODY, JUTHANI-MEHTA, 2015). Nos Estados Unidos, em 2000, foram contabilizados mais de 8 milhões de atendimentos médicos por ITU

e 1,7 milhões de atendimentos em serviços de emergência, causando cerca de 350 mil hospitalizações (FOXMAN, 2014; MODY, JUTHANI-MEHTA, 2015).

Em pronto-atendimentos pediátricos, anualmente, a ITU é responsável por 0,7% das consultas ambulatoriais e de 5 a 14% das consultas. Um estudo de 2002, na Itália, mostrou que 2,4% dos pacientes que buscaram o atendimento hospitalar foram diagnosticados com algum tipo de ITU. Na Inglaterra e no país de Gales, cistite e outra ITU foram encontradas em aproximadamente 350 pacientes, a cada 10 mil (NEIDELL, et al., 2012; SILVERMAN, et al., 2013).

Um estudo de 2009, na região do Pacífico, mostrou que bactérias resistentes a dois ou mais antibióticos testados são responsáveis por 33% dos casos estudados de ITU (HSUEH, et al., 2011). Na Índia, um estudo mostrou que a prevalência de ITU de origem comunitária é 48,4%. *E. coli* foi o micro-organismo com maior prevalência (42.7%), seguido por *Klebsiella pneumoniae* (23.9%); *Proteus spp.* (19.7%) e *Enterobacter spp.* (13.5%) (PRAKASH, SAXENA, 2013).

Um estudo sueco concluiu que 35% das uroculturas colhidas em 2012 foram positivas para ITU. Na Índia esse índice chega a 48,8%. Na Colômbia, 12% das indicações de internação acontecem por causa de ITU. Em 2009, uma pesquisa conduzida em sete países da Ásia, com infecções de origem comunitária, ficou demonstrado que 33% dos casos de ITU foram causados por bactérias resistentes a dois ou mais antibióticos testados (LU, et al., 2012). Na Nigéria, 69% dos casos de ITU analisados, de 2004 a 2009, tiveram origem comunitária (HSUEH, et al., 2011; PRAKASH, SAXENA, 2013).

Um estudo espanhol analisou 30.778 casos de ITU comunitária entre 2003 e 2014, para *E. coli* e *K. pneumoniae*, com foco na evolução da multirresistência desses patógenos à Amoxicilina, Gentamicina, Ciprofloxacina e Trimetoprima-Sulfametoxazol, encontrando aumento de resistência dos micro-organismos estudados para todos os antimicrobianos selecionados ao longo do tempo de estudo, de 3,1% para 4,5% (ARANA, RUBIO, ALÓS, 2016).

Em um recente estudo indiano, focado em ITU em crianças e adolescentes e feito em dois períodos diferentes, *E. coli* foi o patógeno com maior prevalência em homens e mulheres, em ambos os períodos do estudo, sendo que no ano de 2009, 49,2% de ITU em homens e 74,1%, em mulheres e, em 2014, 49,7% dos homens e 61,5% das mulheres tiveram *E. coli* como patógeno prevalente (PATWARDHAN, et al., 2017).

4.2.2 Epidemiologia da ITU no Brasil

No Brasil, existem muitos estudos com baixa casuística que pouco reflete a realidade local (ARAUJO, QUEIROZ, 2012; CUNHA, ASSUNÇÃO, FREITAS, 2016). A ITU, no Brasil, é considerada a mais comum das infecções bacterianas, responsável por 80 em cada 1.000 consultas clínicas. Segundo estudo realizado no Rio de Janeiro, 16,5% dos exames de urina em mulheres foi positivo para ITU (D'ADDAZIO, MORAES, 2012). Em estudo conduzido em Goiânia, a taxa de amostras positivas foi de 23,8% entre gestantes (POLETTO, REIS, 2005).

A incidência de infecções urinárias em lactantes, até seis meses, é de dois casos por mil nascidos vivos; nas infecções comunitárias, a prevalência atinge 20% nas mulheres e 10% nos homens. A prevalência de ITU em mulheres jovens não grávidas é de 1 a 3% e estima-se que cerca de 10% a 20% da população feminina apresentam, pelo menos, uma ITU em algum momento da vida (ANVISA, 1998).

Pesquisas no Rio de Janeiro e São Paulo identificaram as cinco bactérias mais comuns isoladas das amostras de urina de origem comunitária: *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* ssp. e *Citrobacter koseri*. Em todas as espécies, foram encontrados elevados níveis de resistência aos antimicrobianos de primeira escolha para o tratamento de ITU (GUPTA, et al., 2011; D'ADDAZIO, MORAES, 2012).

Em São Paulo, foi feita a análise de 11.943 amostras de urina, 5.755 obtidas entre 2005-2006 e 6.188 entre 2010-2011; *E. coli* foi o patógeno mais prevalente (70,2%), seguido por *P. mirabilis* (6,8%) (MIRANDA, et al., 2014). Outro estudo, também em São Paulo, com amostras de infecção de origem comunitária, detectou que 77,9% dos casos de ITU eram do sexo feminino, sendo *E. coli* (58,7%), o patógeno mais prevalente e que, em ambos os sexos, 48% dos casos ocorreram em pessoas com idade entre 0 e 12 anos (ARAUJO, QUEIROZ, 2012).

Na região Sul, um estudo realizado em Florianópolis em 2014, analisou 1.035 uroculturas positivas, sendo 89,6% dos casos em mulheres. *E. coli* foi o patógeno mais comum encontrado (77,1%). Em homens adultos e crianças abaixo de cinco anos, *P. mirabilis* foi o micro-organismo mais comum (ALVES, EDELWEISS, BOTELHO, 2016).

No Nordeste, um estudo de ITU comunitária em Fortaleza avaliou 2.852 uroculturas, com 41,8% dos casos em mulheres. *E. coli* foi o patógeno com maior

prevalência (59,8%), com alta resistência para Ampicilina (67%), Trimetoprima-Sulfametoxazol (50%) e com resistência de 35% para Ciprofloxacina e 30% para Cefalotina (AUGUSTO, et al., 2016).

No Centro-Oeste, um estudo realizado em Goiânia, de 442 casos analisados de ITU comunitária, *E. coli* foi o patógeno encontrado em 69,7% das uroculturas (POLETTO, REIS, 2005). Outro estudo no Centro-Oeste, em Jataí, analisou 2.181 culturas de urina de origem comunitária, das quais 510 foram positivas, predominantemente do sexo feminino (81,4%). *E. coli* foi o micro-organismo mais frequentemente isolado (61%), com alta resistência de *E. coli* a alguns antibióticos tais como a Ampicilina (57,9%), Ácido Pipemídico (50,5%), Ácido Nalidíxico (48,6%) e Trimetoprima + Sulfametoxazol (44,8%) (ALVES, EDELWEISS, BOTELHO, 2016).

4.3 Emergência da resistência bacteriana e o impacto no tratamento da ITU de origem comunitária

A resistência bacteriana aos antimicrobianos representa grave problema de saúde pública mundial, uma vez que muitas bactérias anteriormente suscetíveis a esses antibióticos, usualmente utilizados, deixaram de responder a esses mesmos produtos. As resistências desenvolvidas pelas bactérias aos antibióticos têm sofrido uma expansão muito acelerada devido à utilização inadequada destes fármacos, existindo uma correlação entre o maior consumo de antibióticos e níveis mais elevados de resistência microbiana com conseqüente diminuição da eficácia dos tratamentos, o prolongamento das doenças, o crescimento do número de hospitalizações, bem como o aumento da morbidade e mortalidade (VASOO, BARRETO, TOSH, 2015; LOUREIRO, et al., 2016).

O desenvolvimento de resistência bacteriana aos antibióticos é causado por vários fatores que levam à prescrição inadequada, tais como: a incerteza do diagnóstico, a pressão sobre os médicos, por parte dos doentes e familiares, além da não adesão à terapêutica por parte dos doentes, utilizando os medicamentos de forma diferente do prescrito, a automedicação entre a população que pode levar à utilização de antibióticos de forma equivocada, como por exemplo, a tratamento de infecções virais comuns como gripe (CAI, et al., 2012).

Com a crescente emergência de patógenos resistentes aos antibióticos, a distinção entre bacteriúria assintomática e ITU aumenta em importância, já que

apenas a ITU necessita de terapia antibiótica apropriada (CAI, et al., 2012; DETWEILER, MAYERS, FLETCHER, 2015; LOUREIRO, et al., 2016). A resistência a antibióticos comumente usados para ITU tem sofrido aumento durante os últimos dez anos, com a emergência de bactérias produtoras de Beta-lactamase de espectro estendido (ESBL) (LOUREIRO, et al., 2016).

O aumento da resistência aos medicamentos na ITU necessita de um controle regular da sensibilidade aos antibióticos de uropatógenos, analisados regionalmente (CHAURASIA, SHRIVASTAVA, DEEPAK, 2015).

Vários fatores, como o tipo de ITU (complicado ou simples), sexo, idade e história prévia de terapia antibiótica de cada paciente também devem ser considerados para descobrir quais os dados de suscetibilidade corretos. A distribuição de dados de suscetibilidade antimicrobiana de bactérias causadoras de ITU sofre alterações no seu fenótipo de resistência ao longo do tempo e de um lugar para outro. Os dados de sensibilidade prestados por laboratórios regionais de microbiologia ajudam na escolha empírica de antibióticos para tratar a infecção do trato urinário. No entanto, essas condições estão limitadas à ITU complicada já que as amostras de ITU simples raramente são enviadas para laboratórios. Geralmente, o tratamento antimicrobiano é iniciado antes dos resultados laboratoriais, o que também pode levar ao mau uso frequente de antibióticos (PRAKASH, SAXENA, 2013).

A taxa de morbidade diminui quando há tratamento precoce da ITU e a terapia antimicrobiana empírica é prescrita, portanto recomenda-se o uso empírico de antibiótico para o tratamento de ITU, sem a confirmação microbiológica (EDEFONTI, et al., 2014; HISANO, et al., 2015). Porém, o tratamento da ITU, na era da resistência antimicrobiana, exige uma abordagem sistemática para diagnosticar o tipo de infecção e para selecionar a dose ideal, via e duração do uso de antibióticos, a fim de evitar a seleção de variedades cada vez mais resistentes de patógenos (BADER, HAWBOLDT, BROOKS, 2010).

A seleção artificial promovida pelo uso inadequado de antimicrobianos tem favorecido a sobrevivência de vários micro-organismos resistentes. Os tipos de infecções comunitárias observados com maior frequência são infecções respiratórias, infecções do trato urinário e infecções cutâneas, sendo que indivíduos idosos e crianças são mais suscetíveis às complicações (CHAURASIA, et al., 2015).

O uso inadequado de antimicrobianos contribui para a seleção de bactérias multirresistentes, o que representa um desafio para o tratamento de ITU. Esse fato impõe a necessidade de revisões e análises periódicas do perfil de suscetibilidade dos micro-organismos para a escolha da melhor terapia. O conhecimento das relações de substâncias antimicrobianas e de mecanismos de resistência bacteriana aos antibióticos auxilia na escolha eficaz de antimicrobianos e evita o uso irracional dessas substâncias, reduzindo o impacto econômico e social (LO, et al., 2013; CHAURASIA, et al., 2015).

A resistência aos antibióticos surge como uma consequência de interações complexas entre os genes, os elementos móveis e os seus hospedeiros bacterianos, juntamente com as pressões seletivas diversas. Compreender a evolução da resistência requer uma compreensão da interação entre componentes celulares e genéticos (GILLINGS, 2016).

Segundo estudos realizados na Índia, *E. coli* e *Klebsiella* spp. são os patógenos responsáveis por mais de 80% das infecções do trato urinário. Analisando o padrão de suscetibilidade a antimicrobianos, pesquisadores concluíram que mais de 80% dos gram-negativos isolados são suscetíveis à Imipenem, 56%, à Amicacina, 45%, à Nitrofurantoína e 60%, à Norfloxacin. Em relação aos gram-positivos, como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* e *Enterococcus faecalis*, as drogas mais eficientes foram Linezolida, seguida de Nitrofurantoína, Ciprofloxacina e Clindamicina (CHAURASIA, et al., 2015).

Estes dados são similares a estudos conduzidos no Brasil, em que a *E. coli* foi identificada como agente causador de ITU, em aproximadamente 60% a 90% dos casos, dependendo da região estudada, sendo o uropatógeno com maior prevalência em infecções de origem comunitária (76,6%). Testes de suscetibilidade antimicrobiana revelaram que até 70% da *E. coli* isoladas foram sensíveis à Ampicilina, Sulfametoxazol + Trimetoprima e Cefalotina. Com relação às Cefalosporinas de segunda e terceira gerações, Aminoglicosídeos, Quinolonas, Nitrofurantoína, Ácido Nalidíxico, a suscetibilidade foi maior que 90% e de aproximadamente 83% para Amoxicilina e Ácido Clavulânico. Enterobactérias gram-negativas foram sensíveis à Amicacina e Cefalosporinas, enquanto *Enterococcus faecalis* foi sensível à Penicilina e Ampicilina (LO, et al., 2013; FERNANDES, et al., 2015).

A tendência do aumento da resistência às Fluoroquinolonas tem sido bem estabelecida em vários estudos. Um estudo que analisou a epidemiologia e resistência na ITU não complicada entre as mulheres adultas na Europa e no Brasil encontrou um aumento significativo na resistência de *E. coli* de origem comunitária às Quinolonas (CHAURASIA, et al., 2015). Esta tendência tem sido atribuída ao uso excessivo desta classe de antibióticos. Além disso, um estudo realizado no Canadá mostrou que os fatores de risco para o desenvolvimento de ITU resistente à Ciprofloxacina incluem o aumento no uso de Aminoglicosídeos nos últimos 12 meses (PÉPIN, et al., 2009).

Por conseguinte, a tendência de aumentar a resistência de uropatógenos a Fluoroquinolonas também pode ser devido à reatividade cruzada a partir do uso excessivo de outros antibióticos. Também se observou uma tendência significativa de aumento da resistência às Cefalosporinas ao longo do período de 10 anos de estudo. Isto é provavelmente devido ao uso excessivo de antibióticos, como vem sendo mostrado, a maioria (76,9%) de ITU foi tratada com Cefalosporinas, especificamente, Cefalosporinas de terceira geração (LOUREIRO, et al., 2016).

Nesta perspectiva, faz-se necessário conhecer a epidemiologia da ITU e o padrão de sensibilidade dos agentes causais, pois estes direcionam o tratamento dessas afecções.

5 MÉTODO

5.1 Tipo, localização e período do estudo

Trata-se de um estudo descritivo transversal, conduzido entre janeiro de 2011 a dezembro de 2016, na cidade de Goiânia, localizada no Centro-Oeste do Brasil, cuja população total do último censo em 2010 foi de 1.302.001 habitantes para crianças e adolescentes do sexo feminino 0-19 anos foi de 190.056 habitantes (BRASIL, 2010).

5.2 População do estudo

O estudo foi composto por resultados de uroculturas positivas e antibiograma para *E. coli*, em crianças e adolescentes do sexo feminino, emitidos por quatro laboratórios clínicos, escolhidos por conveniência conveniados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), sendo três unidades da rede privada e um de uma universidade comunitária. Foram analisados laudos de uroculturas positivas, realizados conforme procedimentos de rotina de cada laboratório participante e o respectivo padrão de susceptibilidade aos antimicrobianos.

Neste estudo, foram classificados como criança e adolescente, indivíduos com idade entre 0 e 19 anos segundo a Organização Mundial de Saúde (UNITED NATIONS, 2013).

5.3 Critérios de inclusão e exclusão

Foram analisados todos os laudos de uroculturas positivas 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 reinfeção tivesse ocorrido três meses após a primeira infecção.

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

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

Realizou a transcrição dos laudos identificados para o Banco de Dados *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, 20)*, para identificar duplicidade de dados e de laudos que pudesse comprometer a análise dos resultados. Foi feita uma busca considerando nome completo do paciente, data da realização do exame, micro-organismo identificado e seus padrões de resistência.

5.4 Coleta de dados

Os laboratórios envolvidos no estudo forneceram os laudos microbiológicos, cujas as variáveis foram transcritos para uma planilha eletrônica Excel versão 2003, indicando os micro-organismos isolados (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter aerogenes*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*) e os respectivos antibiogramas. Esses dados, bem como os dados da idade, sexo foram tratados em testes estatísticos e demonstrados em figuras, gráficos e tabelas. Todos os testes e as interpretações dos *breakpoints* foram feitos de acordo com as recomendações do *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2012)*.

O fenótipo de resistência foi avaliado nessas instituições para os antimicrobianos: Amoxicilina + Clavulanato (AMC), Ampicilina (AMP), Ampicilina + Sulbactam (AMP/SUL), Levofloxacina (LVX), Nitrofurantoína (NIT), Sulfametoxazol + Trimetoprima (SXT), Ácido Nalidíxico (NAL), e Ciprofloxacino (CIP).

Para fins deste estudo, a susceptibilidade foi classificada em sensível e resistente. Para efeito de análise, a susceptibilidade intermediária foi considerada como resistente.

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

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

5.5 Tratamentos estatísticos

As variáveis coletadas foram armazenadas em um banco de dados, utilizando o programa *Excel*. A análise descritiva foi a partir dos números absolutos e percentuais, e, assim, foi calculada a diferença de proporção, utilizando o SPSS 20.

Os dados coletados foram organizados em figuras, gráficos e tabelas, e a frequência dos patógenos selecionados foi determinada. As taxas de resistência foram apresentadas em porcentagens em relação ao total de casos de cada período. Variáveis categóricas foram expressas em percentual.

5.6 Aspectos éticos

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

6 RESULTADOS

Os resultados deste estudo estão apresentados em forma de artigo que será encaminhado para a *Antimicrobial Resistance & Infection Control*.

Resistência de *Escherichia coli* de origem comunitária isolada do trato urinário em crianças e adolescentes do sexo feminino: um estudo transversal

Luciana Moreira dos Santos¹, José Rodrigues do Carmo Filho^{1*}

¹ Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Brasil

*Autor correspondente: José Rodrigues do Carmo Filho

Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Mestrado em Atenção à Saúde, Área IV Av, Universitária 1.440, Setor Universitário. Goiânia-GO, CEP: 74605-010. E-mail: biomedico53@gmail.com

Resumo

Justificativa e objetivo: Infecção do Trato Urinário (ITU) é uma das infecções bacterianas mais comuns na infância e causa morbidade aguda e crônica. O objetivo do estudo foi analisar os laudos de ITU de origem comunitária em crianças e adolescentes do sexo feminino com idade entre 0 e 19 anos para avaliar os padrões de suscetibilidade e a evolução da resistência de *E. coli*. Método: Estudo transversal, realizado nos anos de 2011 a 2016, com a participação de quatro laboratórios clínicos. Todos os laudos das uroculturas positivas com o respectivo antibiograma foram considerados. Apenas o primeiro relatório de cada paciente foi incluído na análise, e os casos de reinfecção ocorridos três meses ou mais após a primeira. Resultados: Dos 149.179 antibiogramas avaliados, 15.255 (10,2%) foram uroculturas positivas, das quais 9.335 (89,8%) foram a *E. coli* que causou ITU em 720 (7,7%) crianças e adolescentes do sexo feminino com idade entre 0 e 19 anos. As maiores taxas de resistência foram a Ampicilina (57,9%) e Trimetoprima + Sulfametoxazol (27,5%), com crescente evolução da resistência para todos os antimicrobianos

avaliados. Conclusão: Houve crescente evolução da resistência aos principais antibióticos de primeira escolha no tratamento de ITU de origem comunitária. Nitrofurantoína, Ampicilina + Sulbactam, Amoxicilina + Clavulanato e a Amicacina são as alternativas viáveis para o tratamento empírico de ITU causada por *E. coli*.

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

Introdução

A ITU é definida pela invasão de micro-organismos em qualquer estrutura do trato urinário e ocorre em todas as idades, porém sua incidência depende da idade, do sexo, da raça, status de circuncisão e atividade sexual das mulheres [1,2,3]. Em crianças, a prevalência global varia de 2,0% a 8,0% em toda a infância [4,5]. Entretanto, em crianças do sexo masculino, não circuncidada com idade menor que três meses e em crianças com idade menor do que 12 meses, ocorrem as maiores prevalências [1]. No primeiro ano de vida, a ITU é mais frequente em meninos (3,7%) do que em meninas (2,0%), mas essa incidência é invertida na fase pré-púbere, em que 3% das meninas e 1% dos meninos contraem ITU [1,5,6].

Estima-se que, em todo o mundo, a incidência de ITU é de 150 milhões por ano, gerando elevado custo [7]. Dentre os micro-organismos responsáveis por essa infecção, a *E. coli* é o uropatógeno mais prevalente, seguido por *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Pseudomonas* spp., *Enterococcus faecalis*, *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus epidermidis*, e *Providencia* spp [8,9].

Tem-se identificado um aumento da resistência aos antibióticos frequentemente usados no tratamento de ITU. Tal fato foi observado em diferentes países, principalmente, naqueles em desenvolvimento, tanto em patógenos relacionados a infecções hospitalares quanto comunitárias [8-10].

A *E. coli* expressa diferentes mecanismos de resistência aos antimicrobianos mais usados na terapêutica de ITU. Desde a introdução da penicilina no arsenal terapêutico, observa-se o aumento da resistência aos antibióticos em membros de *Enterobacteriaceae* Gram-negativas em todo o mundo; com destaque para os organismos resistentes a Fluoroquinolonas e produtores de β -lactâmicos de Espectro Estendido (ESBL) do tipo *Cefotaximase* (CTX-M), identificados

predominantemente na comunidade como uma causa de ITU, o que limita as opções de tratamento empírico [10-12].

O uso indiscriminado de antimicrobianos está associado ao aumento da resistência à Ciprofloxacina, demonstrado por um estudo desenvolvido em centros de saúde comunitários na Europa e Canadá [13]. Resultado semelhante também foi identificado em uma série histórica de 10 anos, que mostrou o aumento da resistência à Ciprofloxacina de (1,8%) para (15,9%) na Suíça [14].

Método

O objetivo do estudo é descrever o padrão de susceptibilidade de *E. coli* e sua evolução temporal em crianças e adolescentes do sexo feminino com ITU de origem comunitária.

Trata-se de estudo transversal, conduzido entre janeiro de 2011 a dezembro de 2016, na cidade de Goiânia, localizada no Centro-Oeste do Brasil, cuja população do último censo em 2010 foi de 1.302.001 habitantes [15].

A população do estudo foi composta por crianças e adolescentes do sexo feminino que tiveram resultados de urocultura positiva para *E. coli* emitidos por quatro laboratórios clínicos, conveniados com o Sistema Único de Saúde (Sistema Público) e outros convênios com as seguradoras e operadoras de planos de saúde, sendo três unidades da rede privada e um de uma universidade comunitária. Em todos os casos, foram registrados a idade, a espécie bacteriana e o padrão de susceptibilidade aos antimicrobianos.

Foram incluídos no estudo os antibiogramas de crianças e adolescentes, com idade entre 0 e 19 anos. Somente o primeiro laudo foi considerado para análise, mas laudos que caracterizaram reinfecção pelo mesmo micro-organismo, no intervalo de tempo inferior a três meses, com perfil de susceptibilidade diferente ao do micro-organismo da infecção anterior, também foram considerados.

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

Variáveis como a presença de paraplegia, cirurgias prévias, uso anterior de antimicrobianos, uso de sondas e internações anteriores não foram considerados por falta de registro nos laudos.

Os laboratórios envolvidos no estudo forneceram os laudos microbiológicos com os respectivos antibiogramas de *E. coli*. A susceptibilidade foi classificada em sensível e resistente. Os resistentes intermediários foram classificados como resistentes. Todos os testes e as interpretações dos *breakpoints* foram feitos de acordo com as recomendações do *Clinical and Laboratory Standards Institute* [16].

O fenótipo de resistência foi avaliado para os antimicrobianos: Amoxicilina + Clavulanato (AMC), Ampicilina (AMP), Ampicilina + Sulbactam (AMP/SUL), Levofloxacina (Lvx), Nitrofurantoína (NIT), Sulfametoxazol + Trimetoprima (SXT), Ácido Nalidíxico (NAL), Ciprofloxacino (CIP).

Os dados referentes à susceptibilidade aos antimicrobianos foram analisados e reunidos de acordo com o percentual de resistência a cada um dos antimicrobianos avaliados. Os dados demográficos e os respectivos perfis de susceptibilidade foram transcritos dos laudos microbiológicos e armazenados em um banco de dados, utilizando o aplicativo *Excel*. Para análise estatística, utilizou-se o SPSS 20. As taxas de resistência foram apresentadas em porcentagens em relação ao total de casos de cada período. A análise descritiva foi feita a partir dos números absolutos e percentuais, e calculada a diferença de proporção, SPSS 20. O teste χ^2 para tendência foi aplicado para avaliar a evolução do padrão de resistência aos antimicrobianos testados. Foi considerada diferença estatística com $p < 0,05$.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética. Seguiram-se as regras sobre aspectos éticos da pesquisa em assuntos humanos contidos na Resolução do Conselho Nacional de Saúde (RCNS), nº 466, de 12 de dezembro de 2012 e seus complementos [17] e a confidencialidade dos dados dos pacientes incluídos no estudo.

Resultados

No período do estudo entre 2011 e 2016, foram realizadas 149.179 uroculturas, sendo que 15.255 (10,2%) resultaram em uroculturas positivas e dessas 10.394 (68,1%) foram positivas para *E. coli*, sendo que 9.335 (89,8%) urocultura isoladas em mulheres com *E. coli*. Dessas 720 (7,7%) causaram ITU em crianças e adolescentes, com idade entre 0 e 19 anos (Fig. 1).

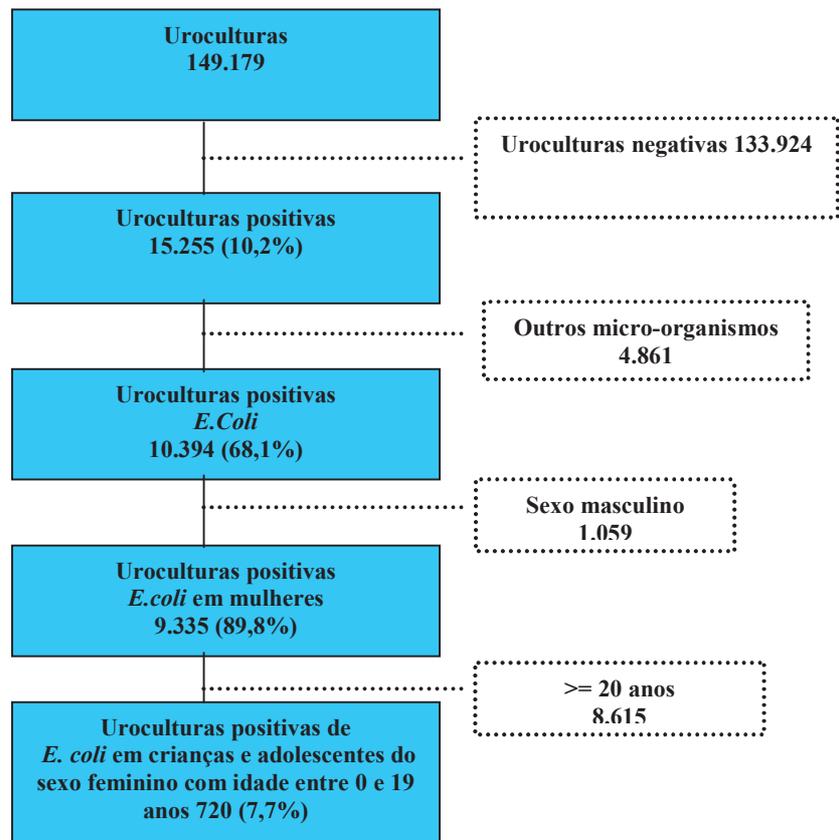


Fig. 1 Frequência de uroculturas positivas, 2011 -2016.

Das 720 crianças e adolescentes do sexo feminino com uroculturas positivas para *E. coli*, 49,9% foram crianças na faixa etária de 0 a 10 anos, e 50,1% eram adolescentes de 11 a 19 anos.

As maiores taxas de resistência em relação aos antimicrobianos selecionados foram encontradas na faixa etária de 0 a 10 anos e de 11 a 19 anos, sendo a Ampicilina (32,2% e 25,7%) e Trimetroprima + Sulfametoxazol (13,9% e 13,6%) respectivamente (Tab. 1).

Tabela 1 Resistência de *E. coli* aos antimicrobianos selecionados por faixa etária (n=720) – 2011-2016. Goiânia, Goiás, Brasil.

Antimicrobiano	Faixa etária				Total	
	0-10 anos		11-19 anos		n	%
	n	%	n	%		
Amoxicilina + Clavulonato	53	7,4	35	4,9	88	12,2
Ampicilina + Sulbactam	58	8,1	34	4,7	92	12,8
Ampicilina	232	32,2	185	25,7	417	57,9
Levofloxacina	19	2,6	21	2,9	40	5,6
Ácido Nalidíxico	50	6,9	50	6,9	100	13,9
Ciprofloxacina	34	4,7	48	6,7	82	11,4
Nitrofurantoína	50	6,9	31	4,3	81	11,3
Trimetoprima + Sulfametoxazol	100	13,9	98	13,6	198	27,5

Os isolados de *E. coli* apresentaram altas taxas de resistência para Ampicilina (57,9%) e Trimetoprima + Sulfametoxazol (27,5%) (Fig. 2).

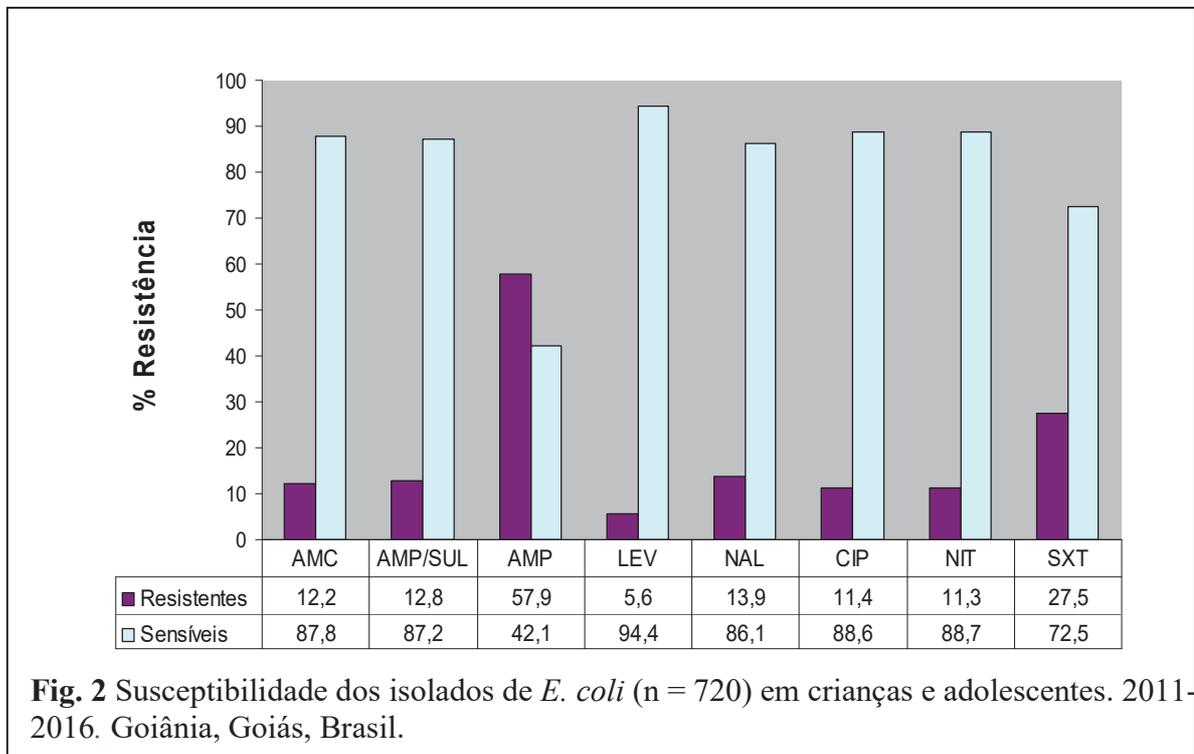
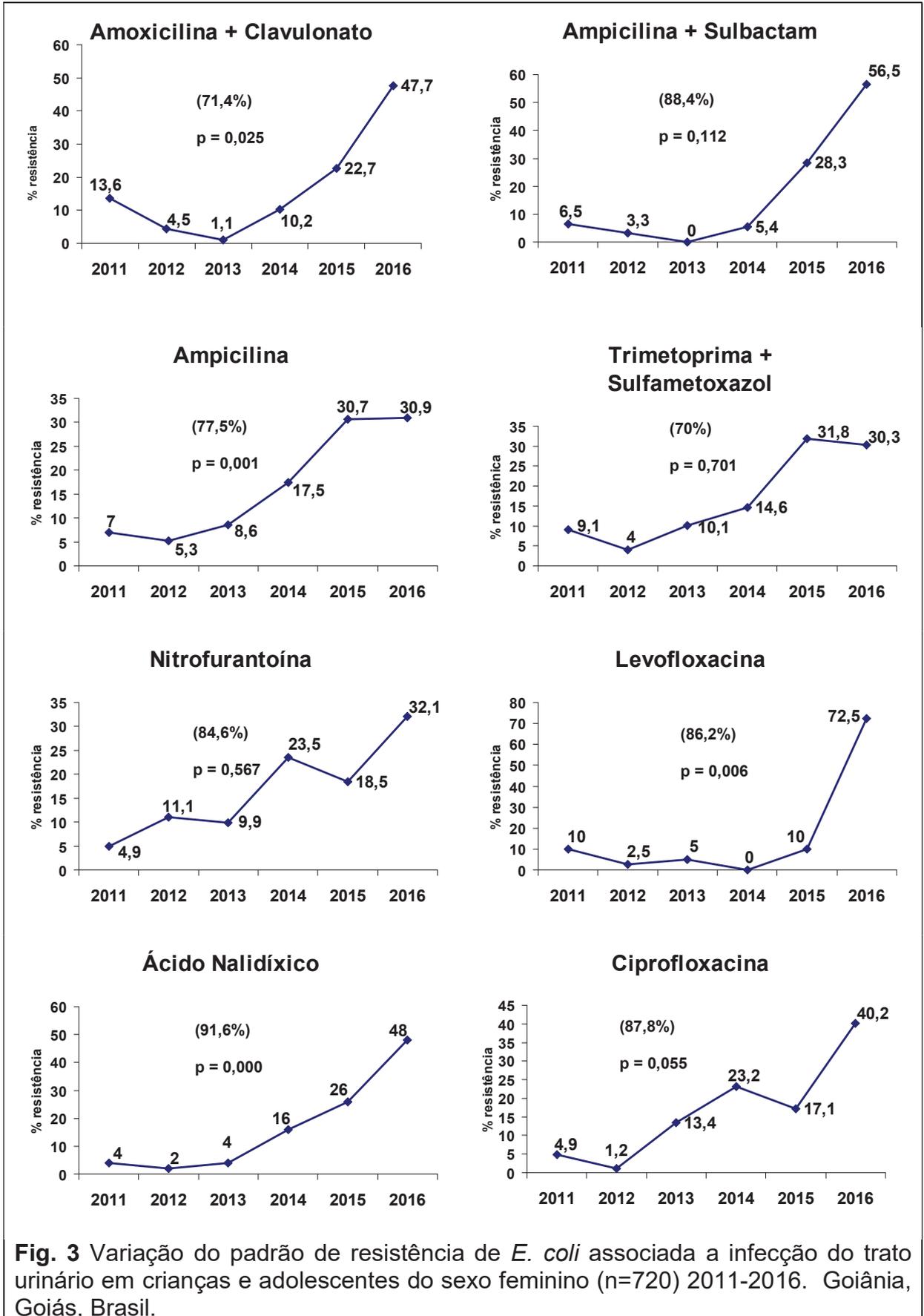


Fig. 2 Susceptibilidade dos isolados de *E. coli* (n = 720) em crianças e adolescentes. 2011-2016. Goiânia, Goiás, Brasil.

AMC, Amoxicilina + Clavulanato; AMP/SUL, Ampicilina + Sulbactam; AMP, Ampicilina; LEV, Levofloxacina; NAL, Ácido Nalidíxico; CIP, Ciprofloxacina; NIT, Nitrofurantoína; SXT, Trimetoprima + Sulfametoxazol

Os isolados de *E. coli*, em geral, não mudaram significativamente o padrão de resistência aos antimicrobianos testados, no período do estudo, exceto para amoxicilina + clavulanato ($p=0,025$), Ampicilina ($p=0,001$), Ácido Nalidíxico ($p=0,000$) e Levofloxacina ($p=0,006$) (Fig. 3).



Diversos isolados de *E. coli* foram resistentes a mais de três agentes antimicrobianos (27,9%), e 60% eram resistentes a sete agentes antimicrobianos avaliados. A resistência cruzada ocorreu entre os antimicrobianos da mesma classe ou entre classes diferentes (Tab. 2).

Tabela 2 Resistência em cepas de *E. coli* isoladas em uroculturas por antibiótico. 2011-2016. Goiânia, Goiás, Brasil.

Porcentagem de resistência	Antibióticos*
17,7	AMC + AMP
28,1	AMC+ AMP + AMP/SUL
27,9	AMC+ AMP + AMP/SUL + LVX
27,9	AMC + AMP + AMP/SUL + LVX + NAL
16,3	AMC + AMP + AMP/SUL + LVX + NAL + CIP + NIT
60,0	AMC+ AMP + AMP/SUL + LVX + NAL + CIP + NIT + SXT

*Amoxicilina + Clavulanato (AMC), Ampicilina (AMP), Ampicilina + Sulbactam (AMP/SUL), Levofloxacin (LvX), Nitrofurantoína (NIT), Sulfametoxazol + Trimetoprima (SXT), Ácido Nalidíxico (NAL), Ciprofloxacina (CIP).

Discussão

No presente estudo foram obtidos dados relacionados a 720 casos de uroculturas positivas para *E. coli*, de origem comunitária em crianças e adolescentes do sexo feminino entre 0 e 19 anos de idade, em Goiânia, no período de 2011 a 2016. A Infecção do Trato Urinário (ITU) está entre a mais frequente na população pediátrica e ocorre principalmente em crianças e adolescentes do sexo feminino, cuja prevalência é maior, mas depende também de outros fatores como idade e má-formação geniturinária.

Neste estudo, foi identificado que as faixas etárias analisadas eram semelhantes. Entretanto, estudo desenvolvido no sudeste do Irã demonstrou que a taxa de infecção foi maior no grupo etário entre 6 e 12 anos [18]. Esse resultado sugere que a variação da prevalência da infecção pode ter distribuição geográfica diferente.

A ITU de origem comunitária, geralmente, causa infecção não complicada, limita-se a bexiga causando cistite, mas podem ascender e causar pielonefrite [19]. Em crianças e adolescentes, a ITU pode estar associada a elevadas taxas de morbimortalidade, portanto é imperativo que o diagnóstico e o tratamento sejam precoces, para prevenir complicações severas como urosepsis [20-22].

O tratamento empírico da ITU reduz a morbidade, mas a escolha adequada de antibióticos requer o conhecimento da prevalência local dos patógenos associados com a ITU, assim como o padrão do fenótipo de resistência [7,23,24]. Sendo assim, contribui para a redução da pressão seletiva e a dispersão de bactérias resistentes [10]. É importante destacar que o agente antimicrobiano deve ser adequado após a confirmação microbiológica e a determinação da sua sensibilidade. Sempre que possível optar por monoterapia e por drogas de maior potência, espectro estreito e baixa toxicidade [6,11].

A crescente resistência de bactérias relacionada com a ITU de origem comunitária requer do médico a aplicação de critérios clínicos, epidemiológicos e microbiológicos ao prescrever um agente antimicrobiano para uso empírico [25]. A elevada prevalência de resistência para Ampicilina e Trimetroprima + Sulfametoxazol, identificada neste estudo, nas faixas etárias consideradas, também foi demonstrada em outros estudos [7,26]. A Ampicilina é uma droga para a qual os microrganismos mais comuns, causadores de ITU, têm alta taxa de resistência comprovada no mundo, não sendo indicada para tratamento empírico em função de sua baixa efetividade [21].

Agentes β -lactâmicos associados com inibidores de β -lactamase, Ampicilina/Sulbactam e Amoxicilina/Clavulanato são indicados para o tratamento quando outros antimicrobianos não podem ser usados [7]. Os β -lactâmicos não associados com inibidores de β -lactamase não são indicados quando as infecções são causadas por micro-organismos produtores de ESBL, como já demonstrado em *E. coli* isolada em ITU de origem comunitária [25,27].

O Trimetroprima + Sulfametoxazol é frequentemente usado para o tratamento de ITU, entretanto o seu uso empírico só é admitido se a prevalência da resistência local dos uropatógenos causadores de ITU não exceder a 20% ou se a linhagem infectante tenha sua suscetibilidade conhecida [7,28]. Estudos na América Latina já descreveram elevadas taxas de resistência para Trimetroprima + Sulfametoxazol, assim como para outros agentes antimicrobianos [29-30]. Esse achado pode estar associado ao extensivo uso desse agente antimicrobiano no tratamento de infecções de origem comunitária, notadamente no tratamento empírico de ITU não complicada.

Dentre os antimicrobianos analisados, a Nitrofurantoína apresentou baixa taxa de resistência (11,3%), assim como demonstrado em outro estudo e essa sensibilidade reduzida foi atribuída ao menor consumo desse antimicrobiano [31].

A Nitrofurantoína é uma substância de primeira escolha para o tratamento de ITU não complicada. Sua indicação é devido à boa atividade sobre *E. coli* e linhagens de *Citrobacter* spp. baixa prevalência de resistência, excreção renal adequada, baixo custo, boa atividade no sítio infeccioso que pode resultar em baixa pressão seletiva, [32] mas tem baixa atividade contra linhagens de *E. coli* produtoras de β -lactâmase de Espectro Estendido (ESBL) [33]. Esse antimicrobiano tem indicação para o tratamento da ITU em mulheres, enquanto que, nos homens, a prostatite concomitante não pode ser descartada e nesse tecido o nível terapêutico é baixo [34]. Sendo assim, esse antimicrobiano poderá ser alternativa para o Trimetoprina/Sulfametoxazol, e as Fluoroquinolonas para o tratamento empírico de ITU não complicada.

A prevalência de resistência de *E. coli* ao Ácido Nalidíxico, identificada neste estudo, foi baixa, porém a resistência a esse antimicrobiano é um indicador de mutação em um dos genes *gyrA* ou *parC*, relacionados com resistência às Quinolonas e diminuição da potência das Fluoroquinolonas [35]. O crescimento da resistência ao Ácido Nalidíxico alerta para o possível aumento da resistência às Fluoroquinolonas, e seu uso no teste de susceptibilidade é útil como marcador preditivo de resistência para Fluoroquinolonas [36]. O isolado bacteriano que expressa fenótipo de resistência para o Ácido Nalidíxico alerta para a possibilidade de ocorrer falha durante o uso terapêutico das Fluoroquinolonas.

Neste estudo, a proporção de resistência às Quinolonas foi inferior a 10% quando a idade foi estratificada, mas no geral a proporção da resistência foi superior a 11%. Esse resultado indica que um antimicrobiano alternativo deve ser usado em associação com a Fluoroquinolona ou em sua substituição nas infecções graves, quando a prevalência de resistência para essa classe exceder a 10% [7].

A Levofloxacina e a Ciprofloxacina possuem excelente biodisponibilidade e atingem altas concentrações na urina, porém o aumento da resistência a outras classes de antimicrobianos levou ao uso indiscriminado das Fluoroquinolonas no tratamento empírico de ITU, o que pode ter contribuído para o aumento da sua resistência [37,38].

A associação do uso da Ciprofloxacina com a resistência a múltiplos antimicrobianos é preocupante. Contudo, a Sociedade Americana de Doenças Infecciosas e Sociedade Europeia de Microbiologia e Doenças Infecciosas recomendam o uso da Nitrofurantoína, Trimetoprima/Sulfametoxazol, Fosfomicina ou

Pivmecilinam para o tratamento de primeira linha da cistite aguda sem complicações. O uso das Fluoroquinolonas fica como antimicrobiano alternativo, devido aos efeitos ecológicos adversos, como a seleção de patógenos resistentes às drogas e colonização ou infecção por bactérias multirresistentes [7].

A escolha entre esses antimicrobianos deve ser “individualizada e baseada na alergia do paciente, padrões de prática local, prevalência de resistência da comunidade local, disponibilidade e custo” [7].

Para a maioria dos antimicrobianos avaliada neste estudo, a proporção da resistência foi baixa, mas o crescimento da resistência foi maior ou igual a 70%. O crescimento da resistência aos agentes antimicrobianos comumente usados no tratamento de ITU é um problema de saúde pública em todo o mundo com consequente redução da segurança e da efetividade do tratamento empírico [10, 14, 30].

O crescente padrão de resistência aos antimicrobianos deve-se ao uso excessivo e indevido desses agentes, assim como o uso de agentes antimicrobianos para promover o crescimento animal [30,39]. Essa prática tem repercussão direta sobre a saúde humana [40].

Em face da crescente resistência aos agentes antimicrobianos entre os uropatógenos de origem comunitária, é recomendável que os antimicrobianos sejam utilizados com cautela, assim como adoção de medidas como as propostas pelo Centro de Controle de Doenças Americano para prevenir a transmissão e a emergência de bactérias mais resistentes [41]. A detecção de bactérias resistentes a múltiplos agentes antimicrobianos é um problema mundial que resulta na limitação das opções de tratamento, no aumento do custo porque requer o uso de drogas mais caras e no aumento da morbidade e da mortalidade [42].

A produção de ESBL em *E. coli* é um mecanismo de resistência eficiente para degradar os agentes β -lactâmicos. Os genes que codificam essas enzimas estão localizados principalmente em plasmídios que facilitam a disseminação para diferentes espécies de bactérias [43]. Os plasmídios também carregam genes de resistência para outros antimicrobianos, como Aminoglisídeos, Fluoroquinolonas, Tetraciclinas e Trimetoprina/Sulfametoxazol [44].

A prevalência de bactérias multirresistentes pode variar entre países [45]. A pesquisa empírica apresentou um aumento da multirresistência à *E. coli* a vários antimicrobianos, conforme alguns estudos recentes relatam que a prevalência de *E.*

coli, resistente a múltiplas drogas foi de 68,7% e, em outro estudo na Palestina, relatou que 76% dos isolados de *E. coli* eram resistentes a múltiplas drogas [46,47].

Neste estudo, não foi possível classificar a ITU complicada e não complicada por falta de informação do banco de dados, assim como o tratamento prévio dos pacientes com antibióticos, prévia hospitalização. Entretanto, este é um estudo conduzido em larga escala para avaliar a suscetibilidade antimicrobiana para linhagens de bactérias isoladas de ITU.

Conclusão

Os valores encontrados mostraram elevada proporção de resistência à Ampicilina e Trimetoprina/Sulfametoxazol e crescente evolução da resistência aos principais antibióticos de primeira escolha no tratamento de ITU de origem comunitária. O aumento de taxas de resistência implica em necessárias mudanças na prescrição de antimicrobianos. Existe crescente evolução da resistência de *E. coli* adquirida na comunidade em recentes anos, e esta questão emergente implica no uso adequado de antibióticos no tratamento de ITU em crianças e adolescentes.

A Nitrofurantoína, Ampicilina/Sulbactam, Amoxicilina/Clavulanato e a Amicacina são a alternativa viável para o tratamento empírico de ITU causada por *E. coli*. A escolha do antibiótico para o tratamento empírico de ITU de origem comunitária deverá considerar os dados de susceptibilidade dos antimicrobianos, a população alvo, a tolerabilidade ao antimicrobiano e os efeitos ecológicos adversos do antimicrobiano prescrito.

Os antimicrobianos com elevadas taxas de resistência poderão ser indicados após a confirmação da sensibilidade, assim como a tendência do padrão de susceptibilidade deverá ser analisada, periodicamente, para selecionar o regime apropriado para o tratamento de ITU. O uso de Fluoroquinolonas não é recomendado para o tratamento empírico de ITU, mas deverá ser alternativa para o tratamento de ITU complicada.

Referências

1. Shaikh N, Morone N, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of Urinary Tract Infection in Childhood: A Meta-Analysis. *Pediatr Infect Dis J*, 2008;27(4):302-308. doi: 10.1097/INF.0b013e31815e4122.

2. Caterino JM, Weed SG, Espinola JA, Camargo JRCA. National Trends in Emergency Department Antibiotic Prescribing for Elders with Urinary Tract Infection, 1996–2005. *Acad Emerg Med*, 2009; 16:500–507. doi: 10.1111/j.1553-2712.2009.00353.x
3. Mody L, Juthani-Mehta M. Urinary Tract Infections in Older Women A Clinical Review. *Jama*, 2015;311:844–854. doi:10.1001/jama.2014.303
4. Bell LE, Mattoo TK. Update on childhood urinary tract infection and vesicoureteral reflux. *Semin Nephrol*. 2009;29:349–359. doi: 10.1016/j.semnephrol.2009.03.011.
5. Sastre JB, Aparicio AR, Cotallo GD, Colomer BF, Hernández MC. Grupo de Hospitales Castrillo. Urinary tract infection in the newborn: clinical and radio imaging studies. *Pediatr Nephrol*, 2007;22:35-41. doi: 10.1007/s00467-007-0556-5
6. Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, Kocvara R, Nijman RJ, Radmayr C, et al. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol*, 2015;67:546-58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.11.007>
7. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*, 2011; 52(5):103-20. doi: 10.1093/cid/ciq257
8. Prakash D, Saxena R. Antimicrobial susceptibility pattern of human pathogenic bacteria related to Enterobacteriaceae family causing urinary tract infection. *Adva in Applied Scen Research*, 2013;4(3):98–104. Available from: <http://www.imedpub.com/articles/antimicrobial-susceptibility-pattern-of-human-pathogenic-bacteria-related-toenterobacteriaceae-family-causing-urinary-tract-infect.pdf> Accessed on: Oct 20, 2017
9. Yolbas I, Tekin R, Kelekci S, Tekin A, Okur M, Ece A, et al. Community-acquired urinary tract infections in children: pathogens, antibiotic susceptibility and seasonal changes. *Europ Rev for Med and Pharm Scie*, 2013; 17:971-976. doi: <https://doi.org/10.18359/rmed.2332>
10. Fasugba O, Gardner A, Mitchell BG, Mnatzaganian G. Ciprofloxacin resistance in community- and hospital-acquired *Escherichia coli* urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Infect Disc*, 2015;15:545. doi: 10.1186/s12879-015-1282-4
11. Pitout JDD, Nordmann P, Laupland KB, Poirel L. Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum-b-lactamases (ESBLs) in the community. *Jour of Antim Chem*, 2005;56: 52–59. doi: 10.1093/jac/dki166
12. Azap K, Arslan H, Serefhanoglu K, Colakoglu S, Erdogan H, Timurkaynak F, et al. Risk factors for extended-spectrum b-lactamase positivity in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from community-acquired urinary tract infections. *Clin Microbiol Infect*, 2010;16:147–151. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.02941.
13. Kahlmeter, Gunnar. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO. SENS study. *Int J Antimicrob Agen*, 2003;22 (Suppl 2):49-52. doi: <https://doi.org/10.1093/jac/dkg028>
14. Blaettler L, Mertz D, Frei R, Elzi L, Widmer AF, Battegay M, et al. Secular trend and risk factors for antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolates in Switzerland 1997–2007. *Infec*, 2009;37:534–9. doi: 10.1007/s15010-009-8457-0
15. Brasil. IBGE. Censo Demográfico 2010. Dados população de Goiânia. Available from: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/go/goiania/panorama>. Access 24 Jun 2017.

16. Clinical Laboratory and Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial, 2015: 2:0-240. Available from: <http://www.facm.ucl.ac.be/intranet/CLSI/CLSI-2015-M100-S25-original.pdf> Access on Jun, 24 2017
17. Brasil. Conselho de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/reso466.pdf> Acesso 20 mar 2017.
18. Bojd SS, Soleimani G, Teimouri A, Zarifi E, Rashidi S. Evaluation of Antibiotic Sensitivity of Urinary Tract Pathogens among Children in Zahedan, South East of Iran. *Int J Pediatr*, 2017;5(10): 5965-5974. Doi: 10.22038/ijp.2017.22970.1924
19. Wiles TJ, Kulesus RR, Mulvey MA. Origins and virulence mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli*. *Expe and Mole Path*, 2008;85:11–19. Doi: 10.1016/j.yexmp.2008.03.007
20. Emamghorashi F, Farshad S, Kalani M, Rajabi S, Hoseini M. The prevalence of O serogroups of *Escherichia coli* strains causing acute urinary tract infection in children in Iran. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2011; 22(3): 597-601. Available from: <http://www.sjkdt.org/text.asp?2011/22/3/597/80511> Access on Jun, 24 2017
21. Marcus N, Ashkenazi S, Samra Z, Cohen A, Livni G. Community-acquired enterococcal urinary tract infections in hospitalized children. *Pedia Neph*, 2012;27(1):109-114. Doi: 10.1007/s00467-011-1951-5
22. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines, for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Infectious diseases Society of America (IDISA)*. *Clin Infect Dis*, 1999;29:745-758. Doi: 10.1086/520427
23. Dias Neto JA, Martins ACP, Tiraboschi RB, Domingos ALA, Cologna AJ, Paschoalin EL, et al. Community acquired urinary tract infection: etiology and bacterial susceptibility. *Act Cirú Bras*, 2003;18(5):33-36. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-86502003001200012>
24. Foxman B. Urinary tract infection syndromes. Occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am*, 2014;28(1):1–13. Doi: 10.1016/j.idc.2013.09.003
25. Rossignol L, Vaux S, Maugat S, Blake A, Barlier R, Heym B, et al. Incidence of urinary tract infections and antibiotic resistance in the outpatient setting: a cross-sectional study. *Infection*, 2017;45: 33–40. Doi: 10.1007/s15010-016-0910-2
26. Ismaili K, Wissing KM, Lolin K, Le PQ, Christophe C, Lepage P, et al. Characteristics of First Urinary Tract Infection With Fever in Children A Prospective Clinical and Imaging Study. *Pediatr Infect Dis J*, 2011; 30(5):371-374. Doi: 10.1097/INF.0b013e318204dcf3
27. Hernández E, Araque M, Millán Y, Millán B, Vielma S. Prevalence of beta-lactamase CTX-M-15 in phylogenetic groups of uropathogenic *Escherichia coli* isolated from patients in the community of Merida, Venezuela. *Invest Clin*, 2014; Mar;55(1):32-43.
28. Grabe MR, Bartoletti, TE, Bjerklund JT, Cai, M, Çek B, Köves KG, et al. Guidelines on Urological Infections, 2015. Available from: https://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR2.pdf Acesso Jun, 24 2017.
29. Matute AJ, Hak E, Schurink CA, McArthur A, Alonso E, Paniagua M, et al. Resistance of uropathogens in symptomatic urinary tract infections in León, Nicaragua. *Int J Antimicrob Agents*, 2004;23(5):506-509. Doi: 10.1016/j.ijantimicag.2003.10.003

30. Andrad SS, Sader HS, Jones RN, Pereira AS, Pignatari AC, Gales AC. Increased resistance to first-line agents among bacterial pathogens isolated from urinary tract infection in Latin America: time for local guidelines? *Mem Inst Osw Cru* 2006;101:741-748. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/mioc/v101n7/v101n7a06.pdf> Acesso Sep, 24 2017.
31. Behera PK.; Tripathy KP.; Mishra SN.; Panigrahi R. Microbiological profile and antibiotic sensitivity pattern in community acquired urinary tract infection: study a tertiary care hospital. *Jour of Den and Medi Scie*, 2016;15(9):17-22. Doi: 10.9790/0853-1511082934
32. McKinnell JA, Stollenwerk NS, Jung CW, Miller LG. Nitrofurantoin compares favorably to recommended agents as empirical treatment of uncomplicated urinary tract infections in a decision and cost analyses. *Mayo Clin Proc*, 2011;86:480-488. Doi: 10.4065/mcp.2010.0800
33. Komp LP, Klockars O, Malmberg C, Cars O. Pharmacodynamic studies of nitrofurantoin against common uropathogens. *J Antimi Chem*, 2015;70(4):1076–1082. Doi: 10.1093/jac/dku494
34. Concia E, Bragantini Da, Mazzaferri F. Clinical evaluation of guidelines and therapeutic approaches in multi drugresistant urinary tract infections. *Jour of Chemo*, 2017;29(S1):19-28. Doi: 10.1080/1120009X.2017.1380395
35. Kern WV. Fluoroquinolone consumption and resistance in haematology-oncology patients: ecological analysis in two university hospitals 1999-2002. *Jou of Antim Chemo*, 2004: 55: 57–60. Doi: 10.1093/jac/dkh510
36. 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. *Rev Chi de Infect*, 2014;31:400–405. Doi: [org/10.4067/S0716-10182014000400004](https://doi.org/10.4067/S0716-10182014000400004)
37. Rocha JL, Tuon FF, Johnson JR. Sex, drugs, bugs and age: rational selection of empirical therapy for outpatient urinary tract infection in na era of extensive antimicrobial resistance. *Braz J Infect Dis*, 2012;16:115-121. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-86702012000200002>
38. Maraki S, Mantadakis E, Michailidis L, Samonis G. Changing antibiotic susceptibilities of community-acquired uropathogens in Greece, 2005–2010. *Journal of Microbiology, Immu and Infec*, 2013;46(3):202–209. Doi: 10.1016/j.jmii.2012.05.012.
39. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2010;340:c2096. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.c2096>
40. Erku DA, Mekuria A B, Belachew S A. Inappropriate use of antibiotics among communities of Gondar town, Ethiopia: a threat to the development of antimicrobial resistance. *Antim Resis and Infec Cont*, 2017;6:112-119. Doi 10.1186/s13756-017-0272-2
41. Maron DF, Smith TJ, Nachman KE. Restrictions on antimicrobial use in food animal production: an international regulatory and economic survey. *Glo Hea*. 2013;9:48. Doi:10.1186/1744-8603-9-48
42. DCD. Center for Disease Control and Prevention. Campaign to Prevent Antimicrobial Resistance in Healthcare Settings. 12 Steps to Prevent Antimicrobial Resistance Among Long-term Care Residents Prevent. (2016). Available from: <https://kodu.kliinikum.ee/infektsioonikontrolliteenistus/doc/oppematerjalid/longterm.pdf> Acss on Jun, 24 2017.

43. Pitout JD, Sanders CC, Sanders WE. Antimicrobial resistance with focus on beta-lactam resistance in gram-negative bacilli. *Am J Med*, 1997;103:51–59. Doi: 10.1097/00006454-199802000-00027
44. Wang M, Sahm DF, Jacoby GA, Hooper DC. Emerging plasmid-mediated quinolone resistance associated with the qnr gene in *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates in the United States. *Antim Age Chem*, 2004;48(4):1295-1299. Doi: 10.1128/AAC.48.4.1295–1299.2004
45. Bagattini M, Crivaro V, Di Popolo A, Gentile F, Scarcella A, Triassi M, Villari P, Zarrilli R. Molecular epidemiology of extended-spectrum b-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit. *J Antimicrob Chemot*, 2006;57:979–982. Doi: 10.1093/jac/dkl077
46. Adwan K Jarrar N, Abu-Hijleh A, Adwan G, Awwad E. Molecular characterization of *Escherichia coli* isolates from patients with urinary tract infections in Palestine. *J Med Microbiol*, 2014;63:229–234. Doi: 10.1099/jmm.0.067140-0
47. Jena J, Sahoo RK, Debata NK, Subudhi E. Prevalence of TEM, SHV, and CTX-M genes of extended-Spectrum b-lactamase-producing *Escherichia coli* strains isolated from urinary tract infections in adults. *Biotech*, 2017;7:244. Doi: 10.1007/s13205-017-0879-2.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo demonstrou que a maioria dos episódios de ITU foi causada por bactérias Gram-negativas para *E. coli*. Isso é consistente com o perfil microbiológico de pacientes com ITU adquirida em comunidades relatadas em artigos publicados nacionais e internacionais nos últimos anos.

O tratamento empírico com Ampicilina, seguido pelo Trimetoprima + Sulfametoxazol, Ampicilina + Sulbactam, e Ácido Nalidíxico para ITU adquirida na comunidade não são indicados devido à elevada taxa de resistência de *E. coli* isolados. Por outro lado, as menores taxas de resistência foram para Amoxicilina + Clavulonato e Nitrofurantoína.

A Infecção do Trato Urinário (ITU) é um grave problema de saúde pública, e é causada por uma variedade de agentes patogênicos, mas comumente por *E. coli*. As altas taxas de recorrência e o aumento da resistência antimicrobiana entre os uropatógenos aumentam os gastos financeiros com essas infecções na rede pública.

Finalmente, um esforço substancial deve ser colocado para a criação de ensaios clínicos futuros que serão essenciais para traduzir estes novos tratamentos que reduzem o nível de resistência destes antibióticos.

REFERÊNCIAS

ADWAN, K.; JARRAR, N.; ABU-HIJLEH, A.; ADWAN, G.; AWWAD, E. Molecular characterization of *Escherichia coli* isolates from patients with urinary tract infections in Palestine. **J Med Microbiol**, v. 63, p. 229–234, 2014.

ALVES, D. M. S.; EDELWEISS, M. K.; BOTELHO, L. J. Infecções comunitárias do trato urinário: prevalência e susceptibilidade aos antimicrobianos na cidade de Florianópolis. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, v. 11, p. 381–12, 2016.

ANDRAD, S. S.; SADER, H. S.; JONES, R. N.; PEREIRA, A. S.; PIGNATARI, A. C.; GALES, A. C. Increased resistance to first-line agents among bacterial pathogens isolated from urinary tract infection in Latin America: time for local guidelines? **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 101, p. 741-748, 2006.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Ministério da Saúde**. p. 1–8, 1998.

ARANA, D. M.; RUBIO, M.; ALÓS, J. I. Evolution of antibiotic multiresistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from urinary tract infections: A 12-year analysis (2003-2014). **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, n. xx, 2016.

ARIAS, A.; ÂNGELA, M.; VALDERRAMA, M. M. P.; PARRA PÉREZ, D. M.; MARIN, Z. J. I.; MAZO M. L. M.; MONTOYA, Z. C. P. Caracterización clínica y epidemiológica de los pacientes con infección del tracto urinario asociadas al cuidado de la salud. **Investigación & Educación en Enfermería**. **Investigación y Educación en Enfermería**, v. 30, n. 1, p. 28-34, 2012.

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**, p. 7–12, 2012.

AUGUSTO, K. L.; MARTINS A. G.; BEZERRA, L. R. P. S.; VASCONCELOS NETO, J. Á.; VASCONCELOS C. T. M.; KARBAGE, S. A. L.; et al. Perfil de resistência aos antimicrobianos e prevalência da produção de beta-lactamases de espectro estendido em cepas de *Escherichia coli* em um hospital terciário do Ceará, Brasil (2010 – 2013). **Revista de Medicina da UFC**, v. 56, n.1, p. 8, 2016.

AZAP, K.; ARSLAN, H.; SEREFHANOGLU, K.; COLAKOGLU, S.; ERDOGAN, H.; TIMURKAYNAK, F, et al. Risk factors for extended-spectrum b-lactamase positivity in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from community-acquired urinary tract infections. **Clin Microbiol Infect**, v. 16, p. 147–151, 2010.

BADER, M. S.; HAWBOLDT, J.; BROOKS, A. An update on the management of complicated urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. **Posgrado Med**, v. 122, n. 6, p. 7–15, 2010.

BAUMGARTEN, M. C. S.; SILVA V. G., MASTALIR F. P.; KLAUS F.; D'AZEVEDO

P. A. Infecção Urinária na Gestação: uma Revisão da Literatura. **Revista Unopar Científica Ciências Biológicas e da Saúde**, v.13, n. 1, p. 333–342, 2012.

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

BAGATTINI, M.; CRIVARO V.; DI POPOLO, A.; GENTILE, F.; SCARCELLA, A.; TRIASSI, M, et al. Molecular epidemiology of extended-spectrum b-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit. **J Antimicrob Chemot**, v. 57, p. 979–982, 2006.

BEHERA, P. K.; TRIPATHY K. P.; MISHRA, S. N.; PANIGRAHI R. Microbiological profile and antibiotic sensitivity pattern in community acquired urinary tract infection: study a tertiary care hospital. **Journal of Dental and Medical Sciences**, v. 15, n. 9, p. 17-22, 2016.

BELL, L. E.; MATTOO, T. K. Update on childhood urinary tract infection and vesicoureteral reflux. **Semin Nephrol**, v. 29, p. 349–359, 2009.

BERBEL, L. A. S.; GURAL, N. R. G.; SCHIRR, F. Orientações de enfermagem durante o pré-natal para a prevenção da infecção do trato urinário. **Revista Eletrônica da Faculdade Evangélica do Paraná**, v. 1, p. 13–22, 2011.

BEYENE, G.; TSEGAYE, W. Bacterial uropathogens in urinary tract infection and antibiotic susceptibility pattern in jimma university specialized hospital, southwest ethiopia. **Ethiopian journal of health sciences**, v. 21, n. 2, p. 141–6, 2011.

BLAETTLER, L.; MERTZ, D.; FREI, R.; ELZI L.; WIDMER, A. F.; BATTEGAY, M.; FLÜCKIGER, U. Secular trend and risk factors for antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolates in Switzerland 1997–2007. **Infection**, v. 37, p. 534–9, 2009.

BORGES, A. A.; MAGALHÃES, L. G.; JABUR, A. P. L.; CARDOSO, A. Infecção urinária em gestantes atendidas em um Laboratório Clínico de Goiânia-Go entre 2012 E 2013. **Estudos**, v. 41, n. 3, p. 637–648, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 2.616, de 12 de maio de 1998**. p. 1–8, 2009.

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

_____. Conselho de Saúde. **Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012**. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/reso466.pdf> Acessado em: 20 de nov. 2017.

BRYCE, A.; HAY, A. D.; LANE I. F. Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: systematic review and meta-analysis. **BMJ**, v. 4, p. 352:i939, 2016.

CAI, T.; MAZZOLI S.; MONDAINI N.; MEACCI F.; NESI G.; D'ELIA C.; et al. The

Role of Asymptomatic Bacteriuria in Young Women with Recurrent Urinary Tract Infections: to Treat or Not to Treat? **Clinical Infectious Diseases**, p. 1–10, 2012.

CATERINO, J. M.; WEED S. G.; ESPINOLA J. A.; CAMARGO, J. R. C. A. National Trends in Emergency Department Antibiotic Prescribing for Elders with Urinary Tract Infection, 1996–2005. **Academic Emergency Medicine**, v. 16, p. 500–507, 2009.

DCD. Center for Disease Control and Prevention. Campaign to Prevent Antimicrobial Resistance in Healthcare Settings. **12 Steps to Prevent Antimicrobial Resistance Among Long-term Care Residents Prevent**. Disponível em: <https://kodu.kliinikum.ee/infektsioonikontrolliteenistus/doc/oppematerjalid/longterm.pdf> Acesso em: 29 de dez. 2017.

CHAURASIA, D.; SHRIVASTAVA R. K.; DEEPAK DUBEY M. C. Bacterial pathogens and their antimicrobial susceptibility pattern isolated from Urinary Tract Infection in a Tertiary Care Centre. **International Journal of Pharmaci & Bio-Sciences**, v. 1, n. 1, p. 8–11, 2015.

COSTELLOE, C.; METCALFE, C.; LOVERING, A.; MANT, D.; HAY, A. D. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. **BMJ**, v. 26, p. 340:c2096, 2010.

CUNHA, M. A.; ASSUNÇÃO, G. L. 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, n. 1, p. 2–5, 2016.

CULLEN, I. M.; MANECKSHA, R. P.; MCCULLAGH, E. The changing pattern of antimicrobial resistance within 42 033 *Escherichia coli* isolates from nosocomial, community and urology patientspecific urinary tract infections, Dublin, 1999-2009. **BJU International**, v. 109, n. 8, p. 1198–1206, 2012.

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

DETWEILER, K.; MAYERS, D.; FLETCHER, S. G. Bacteruria and Urinary Tract Infections in the Elderly. **Urologic Clinics of North America**, v. 42, n. 4, p. 561–568, 2015.

DIAS NETO, J. Á.; MARTINS, A. C. P.; TIRABOSCHI R. B.; DOMINGOS, A. L. A.; COLOGNA, A. J.; PASCHOALIN E. L.; TUCCI JR S. Community acquired urinary tract infection: etiology and bacterial susceptibility. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 18, n. 5, p. 33-36, 2003.

DUNAND, B. A. Urinary Tract Infections. In: Avner ED HW, Niaudet P, Yoshikawa N. (ed) **Pediatric Nephrology**. Springer, 2009.

EDEFONTI, A.; TEL F.; TESTA S.; DE PALMA D. Febrile urinary tract infections: clinical and laboratory diagnosis, imaging, and prognosis. **Seminars in Nuclear Medicine**, v. 44, n. 2, p. 123–128, 2014.

EMAMGHORASHI, F.; FARSHAD, S.; KALANI, M.; RAJABI, S.; HOSEINI, M. The

prevalence of o serogroups of *Escherichia coli* strains causing acute urinary tract infection in children in Iran. **Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation**, v. 22, n. 3, p. 597-601, 2011.

FASUGBA, O.; GARDNER, A.; MITCHELL, B. G.; MNATZAGANIAN G. Ciprofloxacin resistance in community- and hospital-acquired *Escherichia coli* urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **Infectious Diseases**, v. 15, p. 545, 2015.

FERNANDES, F.; OLIVEIRA, C. N. T.; SOUZA C. L.; OLIVEIRA M. V. Relevância do diagnóstico e tratamento da infecção do trato urinário em gestantes: uma revisão da literatura. **C&D-Revista Eletrônica da Fainor**, v. 8, n. 1, p. 54–70, 2015.

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.

GILLINGS, M. R.; PAULSEN I. T.; TETU S. G. Genomics and the evolution of antibiotic resistance. **Ann N Y Acad Sci.**, v. 1388, n. 1, p. 92-107, 2016.

GRABE, M. R.; BARTOLETTI, T. E.; BJERKLUND, J. T. CAI M.; ÇEK, B.; KÖVES, K. G, et al. **Guidelines on Urological Infections**, 2015. Disponível em: https://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR2.pdf Acesso em: 18 de out. 2017.

GUIDONI, E. B. M.; TOPOROVSKI, J. Infecção urinária na adolescência. **Jornal de Pediatria**, v. 77, p. 165–169, 2001.

GUPTA, K.; HOOTON, T. M.; NABER, KG.; WULLT, B.; COLGAN, R.; MILLER L. G, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 52, n. 5, p. 103-20, 2011.

HERNÁNDEZ, E.; ARAQUE, M.; MILLÁN, Y.; MILLÁN, B.; VIELMA, S. Prevalence of beta-lactamase CTX-M-15 in phylogenetic groups of uropathogenic *Escherichia coli* isolated from patients in the community of Merida, Venezuela. **Invest Clin**, v. 55, n. 1, p. 32-43, 2014.

HISANO, M.; BRUSCHINI H.; NICODEMO A. C.; GOMES C. M.; LUCON M.; SROUGI M. The bacterial spectrum and antimicrobial susceptibility in female recurrent urinary tract infection: how different they are from sporadic single episodes? **Urology**, v. 86, p. 492–497, 2015.

HOOTON, T. M.; STAMM, W. E. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. **Infect Dis Clin North Am**, v. 11, p. 551-581, 1997.

HOOTON, T. M. Pathogenesis of urinary tract infections: an update. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 46, n. 1, p.1–7. 2000. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11051617>>. Acesso em: 22 nov. de 2017.

HSUEH, P. R.; HOBAN, D. J.; CARMELI Y.; CHEN S. Y.; DESIKAN S.; ALEJANDRIA M, et al. Consensus review of the epidemiology and appropriate antimicrobial therapy of complicated urinary tract infections in Asia-Pacific region. **Journal of Infection**, v. 63, n. 2, p. 114–123, 2011.

JENA, J.; SAHOO, R. K.; DEBATA, N. K.; SUBUDHI, E. Prevalence of tem, SHV, and CTX-M genes of extended-Spectrum b-lactamase-producing *Escherichia coli* strains isolated from urinary tract infections in adults. **Biotech**, v. 7, p. 244, 2017.

KELIE, S. A. S.; KERBAUY, G.; DESSUNTI, E. M. Catheter-associated urinary tract infection : antimicrobial sensitivity profile infección de tracto urinario relacionada a cateter : perfil de sensibilidad. **Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste**, v. 14, n. 4, p. 1005–1013, 2013.

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, p. 57–60, 2004.

LOUREIRO, R. J.; ROQUE F.; RODRIGUES A. T.; HERDEIRO M. T.; RAMALHEIRA, E. O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**, v. 34, n. 1, p. 77–84, 2016.

LO, DENISE SWEI, et al. Infecção urinária comunitária: etiologia segundo idade e sexo. **J. Bras. Nefrol.** v. 35, n. 2, p.93-98. 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20130016>. Acesso em: 22 nov. de 2017.

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

MARAKI, S.; MANTADAKIS, E.; MICHAELIDIS, L.; SAMONIS G. Changing antibiotic susceptibilities of community-acquired uropathogens in Greece, 2005-2010. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, v. 46, p. 202-209, 2013.

MARCUS, N.; ASHKENAZI, S.; SAMRA, Z.; COHEN, A.; LIVNI, G. Community-acquired enterococcal urinary tract infections in hospitalized children. **Pediatric Nephrology**, v. 27, n. 1, p. 109-114, 2012.

MARON, D. F.; SMITH T. J.; NACHMAN, K. E. Restrictions on antimicrobial use in food animal production: an international regulatory and economic survey. **Global Health**, v. 9, n. 48, 2013.

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

MATUTE, A. J.; HAK E; SCHURINK, C. A; MCARTHUR, A; ALONSO,

E.; PANIAGUA M, et al. Resistance of uropathogens in symptomatic urinary tract infections in León, Nicaragua. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 23, n. 5, p. 506-509, 2004.

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

MCKINNELL, J. A; STOLLENWERK, N. S; JUNG, C. W; MILLER L. G. Nitrofurantoin compares favorably to recommended agents as empirical treatment of uncomplicated urinary tract infections in a decision and cost analyses. **Mayo Clin Proc**, v. 86, p. 480-488, 2011.

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

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 therapy. **Eur Urol**, v. 54, p. 1164-1175, 2008.

NASCIMENO, W. L. S; OLIVEIRA, F. M; ARAÚJO, G. L. S. Infecção no Trato Urinário de Gestantes. **Ensaio e Ciência - Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde**, v. 16, p. 111–123, 2012.

NEIDELL, M. J; COHEN, B; FURUYA, Y; HILL, J; CHRISTIE Y. J, et al. Costs of healthcare-and community-associated infections with antimicrobial-resistant versus antimicrobial-susceptible organisms. **Clinical Infectious Diseases**, v. 55, n. 6, p. 807–815, 2012.

NICKEL, J. C. Urinary Tract Infections and resistant bacteria: highlights of a symposium at the combined meeting of the 25th International Congress of Chemotherapy (ICC) and the 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), March 31-. **Reviews in urology**, v. 9, n. 2, p. 78–80, 2007.

NITZAN, O; ELIAS M; CHAZAN B; SALIBA W. Urinary tract infections in patients with type 2 diabetes mellitus: review of prevalence, diagnosis, and management. **Dovepress**, v. 8, p. 129–136, 2015.

PATWARDHAN, V; KUMAR, D; GOEL, V; SINGH S. Changing prevalence and antibiotic drug resistance pattern of pathogens seen in community-acquired pediatric urinary tract infections at a tertiary care hospital of North India. **J Lab Physicians**, v. 9, p. 264-8, 2017.

PÉPIN J; PLAMONDON M; LACROIX C; ALARIE I. Emergence of and risk factors for ciprofloxacin-gentamicin-resistant *Escherichia coli* urinary tract infections in a region of Quebec. **The Canadian journal of infectious diseases & medical microbiology**, v. 20, n. 4, p.163–8, 2009.

PITOUT, J. D; SANDERS, C. C, SANDERS W. E. Antimicrobial resistance with focus on beta-lactam resistance in gram-negative bacilli. **Am J Med**, v. 103, p. 51–59, 1997.

PITOUT, J. D. D; NORDMANN, P; LAUPLAND, K. B; POIREL, L. Emergence of enterobacteriaceae producing extended-spectrum-beta-lactamases (ESBLs) in the community. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 56, p. 52–59, 2005.

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

PRAKASH, D; SAXENA, R. Antimicrobial susceptibility pattern of human pathogenic bacteria related to Enterobacteriaceae family causing urinary tract infection. **Advances in Applied Science Research**, v. 4, n. 3, p. 98–104, 2013.

RANGEL, M; TRESSA, Y; ZAGO, S. S. Infecção urinária: do diagnóstico ao tratamento. **Colloquium Vitae**, v. 5, n. 1, p. 59–67, 2013.

ROCHA, J. L; TUON, F. F; JOHNSON, J. R. Sex, drugs, bugs and age: rational selection of empirical therapy for outpatient urinary tract infection in na era of extensive antimicrobial resistance, **Braz J Infect Dis**, v. 16, p. 115-121, 2012.

RODRIGUES, F. J. B.; BARROSO, A. P. D. Etiologia e sensibilidade bacteriana em infecções do tracto urinário. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**, v. 29, n. 2, p. 123–131, 2011.

ROSSIGNOL, L; VAUX S; MAUGAT S; BLAKE A; BARLIER R; HEYM B, et al. Incidence of urinary tract infections and antibiotic resistance in the outpatient setting: a cross-sectional study. **Infection**, v. 45, p. 33–40, 2017.

RORIZ-FILHO JS, VILAR FC, MOTA LM, LEAL CL, PISI PCB. **Infecção do trato urinário**. Medicina (Ribeirão Preto), v. 43, n. 2, p. 118-25, 2010.

SAADEH, S. A.; MATTOO, T. K. Managing urinary tract infection. **Pediatric Nephrology**, v. 26, p. 1967-1976, 2011.

SANTANA, T. C. F. S; PEREIRA, E. M. M; MONTEIRO, S. G; CARMO, M. S; TURRI, R. J. G.; FIGUEIREDO, P. M. S. Prevalência e resistência bacteriana 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, 2012.

SASTRE, J. B; APARICIO, A. R; COTALLO, G. D; COLOMER B. F; HERNÁNDEZ, M. C. Urinary tract infection in thenewborn: clinical and radio imaging studies. **Pediatr Nephrol**, v. 22, p. 35-41, 2007.

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, p. 400–405, 2014.

SHAIKH, N; MORONE, N; BOST, J. E; FARRELL, M. H. prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 27, n. 4, p. 302-308, 2008.

SILVERMAN, J. A; SCHREIBER, L. L; THOMAS, M. HOOTON, T. M; HULTGREN, S. J. From physiology to pharmacy: developments in the pathogenesis and treatment of recurrent urinary tract infections. **Current urology reports**, v. 14, n. 5, p. 448–56, 2013.

STEIN, R.; DOGAN, HS.; HOEBEKE, P.; KOČVARA, R.; NIJMAN, RJ.; RADMAYR, C, et al. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. **Eur Urol**, v. 67, p. 546-58, 2015.

UNITED NATIONS. Department of Economic And Social Affairs, P. D. World Population Ageing 2013. **World Population Ageing**, v. 114, 2013.

VASOO, S; BARRETO, J. N; TOSH, P. K. Emerging issues in gram-negative bacterial resistance: an update for the practicing clinician. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 90, p. 3, p. 395–403, 2015.

WANG, M; SAHM, D. F; JACOBY G. A; HOOPER, D. C. Emerging plasmid-mediated quinolone resistance associated with the qnr gene in *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates in the United States. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 48, p. 4, p. 1295-1299, 2004.

WARREN, J. W; ABRUTYN, E.; HEBEL, J. R; JOHNSON, J. R; SCHAEFFER, AJ.; STAMM, W. E. Guidelines, for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious diseases Society of America (IDISA). **Clin Infect Dis**, v. 29, p. 745-758, 1999.

WILES, T. J; KULESUS, R. R; MULVEY, M. A. Origins and virulence mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli*. **Experimental and Molecular Pathology**, v. 85, p. 11–19, 2008.

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

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



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DE GOIÁS -
PUC/GOIÁS



Continuação do Parecer: 348.549

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

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos e benefícios estão adequadamente previstos e informados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

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

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

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos obrigatórios foram apresentados.

Recomendações:

Sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Deverão ser apresentados relatórios parciais anuais para acompanhamento pelo CEP.

ANEXO B - DECLARAÇÃO HEMATOLOGIA E LABORATÓRIO DE PESQUISAS CLÍNICAS LTDA



DECLARAÇÃO

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

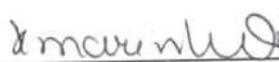


Patologia Clínica - Anatomia Patológica - Imunoistoquímica - Citopatologia - Função Aspirativa - Hematologia
SEDE: Rua 1026, Qd. 70 Lt. 16 nº 57, Setor Pedro Ludovico - Goiânia-GO | CEP:74.823-110 | Fone/Fax: (62) 3241-1675

Declaração

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

Goiânia, 17 de maio 2013.


Dra Larissa Cardoso Marinho
CRM-GO 1870

Dra Larissa Cardoso Marinho – Direção técnica

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

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

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

Dr. ÉLBIO C. DE PAULA
CRM 1930

Dr. LUCIANA XIMENES
CRM 10339

Dr. YARA R. XIMENES
CRM 1604

Dr. HENRIQUE MOURA DE PAULA
CRM 15296

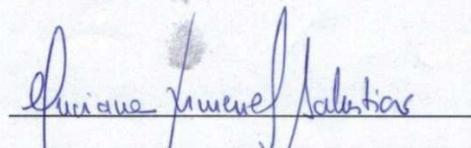


- Anatomia Patológica
- Citopatologia
- Patologia Clínica
(Medicina Laboratorial)
- Imuno-histoquímica
- Mamografia
- Ultra-sonografia
- Densitometria Óssea

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)

APÊNDICE A – NORMAS DE PUBLICAÇÃO

Antimicrobial Resistance & Infection Control

Research article

Criteria

If you wish to make a presubmission enquiry about the suitability of your manuscript, please email the [editors](#) who will respond to your enquiry as soon as possible.

Antimicrobial Resistance & Infection Control strongly encourages that all datasets on which the conclusions of the paper rely should be available to readers. We encourage authors to ensure that their datasets are either deposited in publicly available repositories (where available and appropriate) or presented in the main manuscript or additional supporting files whenever possible. Please see Springer Nature's [information on recommended repositories](#). Where a widely established research community expectation for data archiving in public repositories exists, submission to a community-endorsed, public repository is mandatory. A list of data where deposition is required, with the appropriate repositories, can be found on the [Editorial Policies Page](#).

Preparing your manuscript

The information below details the section headings that you should include in your manuscript and what information should be within each section.

Please note that your manuscript must include a 'Declarations' section including all of the subheadings (please see below for more information).

Title page

The title page should:

- present a title that includes, if appropriate, the study design e.g.:
 - "A versus B in the treatment of C: a randomized controlled trial", "X is a risk factor for Y: a case control study", "What is the impact of factor X on subject Y: A systematic review"
 - or for non-clinical or non-research studies a description of what the article reports
- list the full names, institutional addresses and email addresses for all authors
 - if a collaboration group should be listed as an author, please list the Group name as an author. If you would like the names of the individual members of the Group to be searchable through their individual PubMed records, please include this information in the "Acknowledgements" section in accordance with the instructions below
- indicate the corresponding author

Abstract

The Abstract should not exceed 350 words. Please minimize the use of abbreviations and do not cite references in the abstract. Reports of randomized controlled trials should follow the CONSORT extension for abstracts. The abstract must include the following separate sections:

- **Background:** the context and purpose of the study
- **Methods:** how the study was performed and statistical tests used
- **Results:** the main findings
- **Conclusions:** brief summary and potential implications
- **Trial registration:** If your article reports the results of a health care intervention on human participants, it must be registered in an appropriate registry and the registration number and date of registration should be stated in this section. If it was not registered prospectively (before enrollment of the first participant), you should include the words 'retrospectively registered'. See our editorial policies for more information on trial registration

Keywords

Three to ten keywords representing the main content of the article.

Background

The Background section should explain the background to the study, its aims, a summary of the existing literature and why this study was necessary or its contribution to the field.

Methods

The methods section should include:

- the aim, design and setting of the study
- the characteristics of participants or description of materials
- a clear description of all processes, interventions and comparisons. Generic drug names should generally be used. When proprietary brands are used in research, include the brand names in parentheses
- the type of statistical analysis used, including a power calculation if appropriate

Results

This should include the findings of the study including, if appropriate, results of statistical analysis which must be included either in the text or as tables and figures.

Discussion

This section should discuss the implications of the findings in context of existing research and highlight limitations of the study.

Conclusions

This should state clearly the main conclusions and provide an explanation of the importance and relevance of the study reported.

List of abbreviations

If abbreviations are used in the text they should be defined in the text at first use, and a list of abbreviations should be provided.

Declarations

All manuscripts must contain the following sections under the heading 'Declarations':

- Ethics approval and consent to participate
- Consent for publication
- Availability of data and material
- Competing interests
- Funding
- Authors' contributions
- Acknowledgements
- Authors' information (optional)

Please see below for details on the information to be included in these sections.

If any of the sections are not relevant to your manuscript, please include the heading and write 'Not applicable' for that section.

Ethics approval and consent to participate

Manuscripts reporting studies involving human participants, human data or human tissue must:

- include a statement on ethics approval and consent (even where the need for approval was waived)
- include the name of the ethics committee that approved the study and the committee's reference number if appropriate

Studies involving animals must include a statement on ethics approval.

See our [editorial policies](#) for more information.

If your manuscript does not report on or involve the use of any animal or human data or tissue, please state "Not applicable" in this section.

Consent for publication

If your manuscript contains any individual person's data in any form (including individual details, images or videos), consent for publication must be obtained from that person, or in the case of children, their parent or legal guardian. All presentations of case reports must have consent for publication.

You can use your institutional consent form or our [consent form](#) if you prefer. You should not send the form to us on submission, but we may request to see a copy at any stage (including after publication).

See our [editorial policies](#) for more information on consent for publication.

If your manuscript does not contain data from any individual person, please state “Not applicable” in this section.

Availability of data and materials

All manuscripts must include an ‘Availability of data and materials’ statement. Data availability statements should include information on where data supporting the results reported in the article can be found including, where applicable, hyperlinks to publicly archived datasets analysed or generated during the study. By data we mean the minimal dataset that would be necessary to interpret, replicate and build upon the findings reported in the article. We recognise it is not always possible to share research data publicly, for instance when individual privacy could be compromised, and in such instances data availability should still be stated in the manuscript along with any conditions for access.

Data availability statements can take one of the following forms (or a combination of more than one if required for multiple datasets):

- The datasets generated and/or analysed during the current study are available in the [NAME] repository, [PERSISTENT WEB LINK TO DATASETS]
- The datasets used and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.
- All data generated or analysed during this study are included in this published article [and its supplementary information files].
- The datasets generated and/or analysed during the current study are not publicly available due [REASON WHY DATA ARE NOT PUBLIC] but are available from the corresponding author on reasonable request.
- Data sharing is not applicable to this article as no datasets were generated or analysed during the current study.
- The data that support the findings of this study are available from [third party name] but restrictions apply to the availability of these data, which were used under license for the current study, and so are not publicly available. Data are however available from the authors upon reasonable request and with permission of [third party name].
- Not applicable. If your manuscript does not contain any data, please state 'Not applicable' in this section.

More examples of template data availability statements, which include examples of openly available and restricted access datasets, are available [here](#).

BioMed Central also requires that authors cite any publicly available data on which the conclusions of the paper rely in the manuscript. Data citations should include a persistent identifier (such as a DOI) and should ideally be included in the reference list. Citations of datasets, when they appear in the reference list, should include the minimum information recommended by DataCite and follow journal style. Dataset identifiers including DOIs should be expressed as full URLs. For example:

Hao Z, AghaKouchak A, Nakhjiri N, Farahmand A. Global integrated drought monitoring and

prediction system (GIDMaPS) data sets. figshare.
2014. <http://dx.doi.org/10.6084/m9.figshare.853801>

With the corresponding text in the Availability of data and materials statement:

The datasets generated during and/or analysed during the current study are available in the [NAME] repository, [PERSISTENT WEB LINK TO DATASETS].^[Reference number]

Competing interests

All financial and non-financial competing interests must be declared in this section.

See our [editorial policies](#) for a full explanation of competing interests. If you are unsure whether you or any of your co-authors have a competing interest please contact the editorial office.

Please use the authors initials to refer to each author's competing interests in this section.

If you do not have any competing interests, please state "The authors declare that they have no competing interests" in this section.

Funding

All sources of funding for the research reported should be declared. The role of the funding body in the design of the study and collection, analysis, and interpretation of data and in writing the manuscript should be declared.

Authors' contributions

The individual contributions of authors to the manuscript should be specified in this section. Guidance and criteria for authorship can be found in our [editorial policies](#).

Please use initials to refer to each author's contribution in this section, for example: "FC analyzed and interpreted the patient data regarding the hematological disease and the transplant. RH performed the histological examination of the kidney, and was a major contributor in writing the manuscript. All authors read and approved the final manuscript."

Acknowledgements

Please acknowledge anyone who contributed towards the article who does not meet the criteria for authorship including anyone who provided professional writing services or materials.

Authors should obtain permission to acknowledge from all those mentioned in the Acknowledgements section.

See our [editorial policies](#) for a full explanation of acknowledgements and authorship criteria.

If you do not have anyone to acknowledge, please write "Not applicable" in this section.

Group authorship (for manuscripts involving a collaboration group): if you would like the names of the individual members of a collaboration Group to be searchable through their individual PubMed records, please ensure that the title of the collaboration Group is included on the title page and in the submission system and also include collaborating author names as the last paragraph of the “Acknowledgements” section. Please add authors in the format First Name, Middle initial(s) (optional), Last Name. You can add institution or country information for each author if you wish, but this should be consistent across all authors.

Please note that individual names may not be present in the PubMed record at the time a published article is initially included in PubMed as it takes PubMed additional time to code this information.

Authors' information

This section is optional.

You may choose to use this section to include any relevant information about the author(s) that may aid the reader's interpretation of the article, and understand the standpoint of the author(s). This may include details about the authors' qualifications, current positions they hold at institutions or societies, or any other relevant background information. Please refer to authors using their initials. Note this section should not be used to describe any competing interests.

Endnotes

Endnotes should be designated within the text using a superscript lowercase letter and all notes (along with their corresponding letter) should be included in the Endnotes section. Please format this section in a paragraph rather than a list.

References

All references, including URLs, must be numbered consecutively, in square brackets, in the order in which they are cited in the text, followed by any in tables or legends. The reference numbers must be finalized and the reference list fully formatted before submission.

Examples of the BioMed Central reference style are shown below. Please ensure that the reference style is followed precisely.

See our editorial policies for author guidance on good citation practice.

Web links and URLs: All web links and URLs, including links to the authors' own websites, should be given a reference number and included in the reference list rather than within the text of the manuscript. They should be provided in full, including both the title of the site and the URL, as well as the date the site was accessed, in the following format: The Mouse Tumor Biology Database. <http://tumor.informatics.jax.org/mtbwi/index.do>. Accessed 20 May 2013. If an author or group of authors can clearly be associated with a web link (e.g. for blogs) they should be included in the reference.

Example reference style:

Article within a journal

Smith JJ. The world of science. *Am J Sci.* 1999;36:234-5.

Article within a journal (no page numbers)

Rohrmann S, Overvad K, Bueno-de-Mesquita HB, Jakobsen MU, Egeberg R, Tjønneland A, et al. Meat consumption and mortality - results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *BMC Med.* 2013;11:63.

Article within a journal by DOI

Slifka MK, Whitton JL. Clinical implications of dysregulated cytokine production. *Dig J Mol Med.* 2000; doi:10.1007/s801090000086.

Article within a journal supplement

Frumin AM, Nussbaum J, Esposito M. Functional asplenia: demonstration of splenic activity by bone marrow scan. *Blood* 1979;59 Suppl 1:26-32.

Book chapter, or an article within a book

Wyllie AH, Kerr JFR, Currie AR. Cell death: the significance of apoptosis. In: Bourne GH, Danielli JF, Jeon KW, editors. *International review of cytology.* London: Academic; 1980. p. 251-306.

OnlineFirst chapter in a series (without a volume designation but with a DOI)

Saito Y, Hyuga H. Rate equation approaches to amplification of enantiomeric excess and chiral symmetry breaking. *Top Curr Chem.* 2007. doi:10.1007/128_2006_108.

Complete book, authored

Blenkinsopp A, Paxton P. *Symptoms in the pharmacy: a guide to the management of common illness.* 3rd ed. Oxford: Blackwell Science; 1998.

Online document

Doe J. Title of subordinate document. In: *The dictionary of substances and their effects.* Royal Society of Chemistry. 1999. [http://www.rsc.org/dose/title of subordinate document](http://www.rsc.org/dose/title%20of%20subordinate%20document). Accessed 15 Jan 1999.

Online database

Healthwise Knowledgebase. *US Pharmacopeia, Rockville.* 1998. <http://www.healthwise.org>. Accessed 21 Sept 1998.

Supplementary material/private homepage

Doe J. Title of supplementary material. 2000. <http://www.privatehomepage.com>. Accessed 22 Feb 2000.

University site

Doe, J: Title of preprint. <http://www.uni-heidelberg.de/mydata.html> (1999). Accessed 25 Dec 1999.

FTP site

Doe, J: Trivial HTTP, RFC2169. <ftp://ftp.isi.edu/in-notes/rfc2169.txt> (1999). Accessed 12 Nov 1999.

Organization site

ISSN International Centre: The ISSN register. <http://www.issn.org> (2006). Accessed 20 Feb 2007.

Dataset with persistent identifier

Zheng L-Y, Guo X-S, He B, Sun L-J, Peng Y, Dong S-S, et al. Genome data from sweet and grain sorghum (*Sorghum bicolor*). Giga Science Database. 2011. <http://dx.doi.org/10.5524/100012>.

Figures, tables additional files

See [General formatting guidelines](#) for information on how to format figures, tables and additional files.

[Submit your manuscript in Editorial Manager](#)