



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
PRÓ-REITORIA DE ENSINO E PÓS - GRADUAÇÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE MESTRADO EM CIÊNCIAS E SAÚDE

JULIANA NADIELLE BARBOSA CUNHA

**INFECÇÕES URINÁRIAS NO ESTADO DO PIAUÍ: BACTÉRIAS
CAUSADORAS E PERFIL DE SENSIBILIDADE A ANTIMICROBIANOS**

TERESINA - PI
2015

JULIANA NADIELLE BARBOSA CUNHA

**INFECÇÕES URINÁRIAS NO ESTADO DO PIAUÍ: BACTÉRIAS
CAUSADORAS E PERFIL DE SENSIBILIDADE A ANTIMICROBIANOS**

Dissertação de Mestrado, apresentada ao Programa de Pós – Graduação em Ciências e Saúde da Universidade Federal do Piauí como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Métodos de Diagnóstico e Análise das Condições de Saúde

Orientador: Prof. Dr. Adalberto Socorro da Silva

Co-orientador: Prof. Dr. Viriato Campelo

FICHA CATALOGRÁFICA

Serviço de Processamento Técnico da Universidade Federal do
Piauí Biblioteca Comunitária Jornalista Carlos Castello Branco

C972i Cunha, Juliana Nadielle Barbosa.
 Infecções urinárias no Estado do Piauí: bactérias
 causadoras e perfil de sensibilidade a antimicrobianos /
 Juliana Nadielle Barbosa Cunha. – Teresina: 2015.
 81 f.: il.

 Dissertação (Mestrado em Ciências e Saúde) -
 Universidade Federal do Piauí, Teresina-PI, 2015.
 Orientação: Prof. Dr. Adalberto Socorro da Silva.
 Co-orientação: Prof. Dr. Viriato Campelo.

 1. Infecções Urinárias. 2. Uropatógenos. 3. Perfil de
 Sensibilidade. 4. Resistência Bacteriana I. Título.

CDD 616.6

JULIANA NADIELLE BARBOSA CUNHA

**INFECÇÕES URINÁRIAS NO ESTADO DO PIAUÍ: BACTÉRIAS
CAUSADORAS E PERFIL DE SENSIBILIDADE A ANTIMICROBIANOS**

Dissertação de Mestrado,
apresentada ao Programa de Pós
– Graduação em Ciências e Saúde
da Universidade Federal do Piauí
como parte dos requisitos
necessários para obtenção do
título de Mestre em Ciências da
Saúde.

Área de Concentração: Métodos
de Diagnóstico e Análise das
Condições de Saúde

Orientador: Prof. Dr. Adalberto
Socorro da Silva

Co-orientador: Prof. Dr. Viriato
Campelo

Data de aprovação: 15/09/2015

Prof. Dr. Adalberto Socorro da Silva
(Universidade Federal do Piauí)

Prof. Dr. Viriato Campelo
(Universidade Federal do Piauí)

Prof^a. Dr^a. Liline Maria Martins Soares Martins
(Universidade Estadual do Piauí)

Prof. Dr. Francisco Laurindo da Silva
(Universidade Estadual do Maranhão)

*Aos meus pais, Izamar e Francisca,
meu porto seguro e minha
fortaleza, que sempre estiveram
comigo pelos caminhos da vida.
Um dia vocês sonharam junto
comigo e trabalharam dobrado
sacrificando seus sonhos em favor
dos meus.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus, que indubitavelmente é o responsável por tudo, sem Ele nada seria possível.

Ao meu orientador Prof. Dr. Adalberto Socorro, um Grande homem de sabedoria, caráter e humildade admirável, ao qual tive a oportunidade de conhecer como pessoa e como profissional. Obrigada pela sua paciência, auxílio, incentivo, pelos seus ensinamentos, atenção e amizade ao longo desse período.

Agradeço aos meus Pais Izamar e Francisca, que sempre estiveram ao meu lado compartilhando de momentos de dificuldades e de alegrias, me apoiando e dando forças para continuar adiante e não parar diante dos obstáculos, à vocês o meu mais profundo Amor.

Ao meu esposo Pedro, que esteve ao meu lado durante toda essa jornada se fazendo presente, me apoiando e dando forças para caminhar, pela compreensão da minha ausência, pelo amor e carinho dedicados a mim.

Ao meu Co-orientador Prof. Dr. Viriato Campelo, que sempre esteve disponível a colaborar com a construção desse trabalho.

Aos meus familiares e amigos que sempre tiveram na torcida e sempre me incentivaram por essa conquista.

Obrigada a todos que direta ou indiretamente participaram dessa etapa da minha vida, pois me fizeram crescer como pessoa e como profissional.

“Ir mais além.

*Vencer um desafio,
Procurar a superação,
Escapar por um fio,
E tornar-se campeão,*

*Superar-se em cada gesto,
Conquistar o infinito,
Ir mais além do que o certo,
Ultrapassar o mais bonito,*

*Ir além da superação
E conquistar o impossível,
Ir além da imaginação
Para vencer o invencível”.*

Rômulo Raulino

RESUMO

As infecções bacterianas do aparelho urinário (ITU) são as infecções mais comuns seja no ambiente hospitalar ou comunitário. A epidemiologia das infecções urinárias varia de acordo com idade e sexo. Na idade adulta as infecções urinárias passam a ser mais frequente em pessoas do sexo feminino. Os agentes etiológicos mais frequentes nas ITU são as bactérias gram-negativas pertencente à família *Enterobacteriaceae*. A terapêutica para indivíduos acometidos com ITU pode ser realizada por uma diversidade de antibióticos ou quimioterápicos. Entretanto, o amplo uso de antibióticos utilizado na medicina e o número de prescrições inadequadas tem se tornado um dos principais problemas de saúde pública devido ao aumento exacerbado de bactérias resistentes a agentes antimicrobianos. O objetivo desse trabalho foi identificar a etiologia e o perfil de resistência bacteriana a antimicrobianos de patógenos que ocasionaram infecção do trato urinário em pacientes atendidos no Laboratório Central do Piauí (LACEN - PI). Trata-se de um estudo de prevalência realizado no setor de microbiologia do Laboratório Central do Piauí durante julho de 2013 a dezembro de 2014. Os dados foram obtidos a partir de registros no sistema GAL (Gerenciador de Ambiente Laboratorial), um sistema nacional. Todas as amostras de urinas foram inoculadas em meios de culturas Ágar Cled, Ágar MacConkey e/ou Ágar sangue pelo período de 18h a 24h. Posteriormente, foi realizada identificação das espécies bacterianas e testes de difusão em discos para determinar o perfil de suscetibilidade de acordo com o método de Kirby - Bauer. Foram positivas 1032 culturas. A *E.coli* foi a bactéria mais frequente (62,2%), seguida pela *Klebsiella sp* (18,7%), *Pseudomonas aeruginosa* (4,6%), *Enterococcus spp* (2,2%). O sexo feminino apresentou maior índice de infecção (70,4%), sexo masculino (29,5%). *E.coli* apresentou um padrão de resistência elevada ao sulfametoxazol/trimetropim (53%) e ao Ácido Nalidixíco (49,8%), e sensibilidade a amicacina e a amoxicilina/ácido clavulânico (63,5%) e (63%) respectivamente, e a nitrofurantoína (65,5%). *Klebsiella spp* apresentou resistência ao ácido nalidixíco e ampicilina, e sensibilidade a imipenem e amicacina. *Enterococcus spp* mostrou-se resistente a ciprofloxacina (56,5%), a penicilina (47,9%), norfloxacina (56,5%), moxifloxacina (34,7%), e ampicilina/sulbactam (21,7%), e apresentou elevada sensibilidade à vancomicina, teicoplanina, gentamicina, estreptomomicina, amoxicilina/ácido clavulônico e ampicilina. As bactérias não fermentadoras *Pseudomonas spp* e *Acinetobacter baumani* apresentaram padrão de resistência diferente aos antibióticos testados. A *Acinetobacter baumani* foi resistente a ampicilina (44,6%), a ciprofloxacina (50%), ceftriaxona (22,2%), ao sulfametoxazol/trimetropim (27,7%). *Pseudomonas spp* apresentou resistência a ampicilina (20,6%), a ampicilina/sulbactam (20,6%), ceftriaxona (70,6%), ao cefepime (65,5%), a piperaciclina/Tazobactam (44,4%). Nossos resultados estão de acordo com outros relatos da literatura com relação ao sexo de predomínio das ITUs. No entanto, difere no que tange ao perfil de resistência relatados por trabalhos realizados em outras regiões. Assim, nossa pesquisa traz uma contribuição para a comunidade médica e para a população em geral por fornecer informações importantes acerca dos patógenos causadores de ITU e o perfil de suscetibilidade aos antibióticos em Teresina.

Palavras Chaves: Infecções urinárias. Uropatógenos. Perfil de sensibilidade. Resistência bacteriana.

ABSTRACT

The urinary tract infections bacterial (UTI) are the most common inflammation either in hospital environment or in community. The epidemiology of the urinary infections varies according to gender and age. In adulthood the urinary infections happen more frequently in female people. The most frequent etiological agents in the UTI are gram-negative bacteria which belong to the Enterobacteriaceae family. The therapy for individuals stricken with UTI can be accomplished by a diverse of antibiotic or chemotherapeutic. Nevertheless, the wide use of antibiotics in medicine and the inappropriate number of prescriptions have become one of the main problems in public health due to the exacerbated increase of diners and pathogenic bacteria resistant to antimicrobial agents. Identify the etiology and the bacterial resistance profile to antimicrobial pathogens which cause infection of the urinary tract from July 2013 to December 2014 at Piauí Central Laboratory – LACEN – PI (abbreviation in Portuguese). The work is a cross-sectional study accomplished at the microbiology department in Piauí Central Laboratory from July 2013 to December 2014. The data were collected as of registers from GAL (Laboratory Environment Manager) national system used at LACEN – PI. All urine samples were inoculated into media cultures of CLED agar, MacConkey agar and/ or Blood agar from 6 p.m to midnight and afterwards a identification of bacteria and disc diffusion test was made in order to determine the susceptibility profile according to the Kirby- Bauer method. were positive cultures 1032. *E. coli* was the most frequent bacteria (62,2%), followed by *Klebsiella* (18,7%), *Pseudomonas aeruginosa* (4,6%), *Enterococcus* (2,2%). The female gender presented the greatest index of infection (70,4 %), the male gender presented (29,5%). *E. coli* showed a high resistance pattern to sulfamethoxazole/trimethoprim (53%), to nalidixic acid (49,8 %) and sensibility amikacin and amoxicillin/ clavulanic acid (63.5%) and (63%), respectively and nitrofurantoin (65.5%). *Klebsiella* showed resistance to ampicillin and nalidixic acid, and sensitive to imipenem and amikacin. *Enterococcus faecium* was resistant to ciprofloxacin, penicillin, norfloxacin, moxifloxacin and ampicillin/sulbactam, and showed high sensitivity to vancomycin, teicoplanin, gentamicin, streptomycin, amoxicillin/clavulonic acid and ampicillin. No Fermenting bacteria *Pseudomonas* and *Acinetobacter baumannii* showed different pattern of resistance to the tested antibiotics. *Acinetobacter baumannii* was resistant to ampicillin (44,6%), ciprofloxacin 50%) , ceftriaxona (22,2%), sulfametoxazol/trimethoprim (27,7%). *Pseudomonas spp* was resistant to ampicillin (20,6%), ampicillin/sulbactam (20,6%), ceftriaxona (70,6%), cefepime (65,5%), piperacillin/tazobactam (44,4%). Our results are consistent with other reports in the literature regarding the sex predominance of UTIs. However, it differs with respect to the resistance profile reported for work carried out in other regions. Thus, our research brings a contribution to the medical community and the general population by providing important information about the pathogens causing UTI in Teresina and about which antibiotics are effective against them.

Keywords: Urinary infections. Uropathogens. Sensitivity profile. Bacterial resistance.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	14
1.1. Aparelho urinário e infecção urinária.....	18
1.2. Etiologia das infecções urinárias.....	20
1.2.1 Gram-negativas	21
1.2.2. <i>Escherichia coli</i>.....	21
1.2.3. <i>Klebsiella</i>.....	22
1.2.4. <i>Pseudomonas</i>.....	23
1.2.5. <i>Proteus</i>.....	24
1.2.6. <i>Enterobacter</i>.....	25
1.2.7. <i>Acinetobacter</i>.....	26
1.2.8. <i>Serratia</i>.....	27
1.2.9. Gram - positivas.....	28
1.2.9.1. <i>Staphylococcus</i>.....	28
1.2.9.2 <i>Enterococcus</i>.....	28
1.3. Patôgenese das infecções urinárias.....	30
1.4. Fatores de risco para ITU.....	31
1.5. Diagnóstico.....	32
1.6. Antibióticos.....	34
1.7. Mecanismos de resistência.....	36
1.8. Uso racional de Antibióticos.....	38
2. OBJETIVOS GERAIS.....	40
2.1 Objetivos específicos.....	40
3. METODOLOGIA.....	41
3.1. Tipo de Pesquisa.....	41
3.2. Sujeitos da Pesquisa.....	41
3.3. Coleta de Dados.....	42
3.4. Critérios de inclusão e exclusão.....	42
3.5. Aspectos éticos.....	42
3.6. Análises Estatística.....	42
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	44
5. CONCLUSÕES.....	63
REFERÊNCIAS.....	65

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Procedência das amostras de urinas com crescimento positivo de microrganismos patogênicos.....	45
Tabela 2. Frequência de bactérias isoladas nas uroculturas analisadas.....	48
Tabela 3. Perfil de sensibilidade (%) a antimicrobianos das bactérias Gram – positivas isoladas.....	50
Tabela 4. Perfil de sensibilidade (%) a antimicrobianos das bactérias Gram – negativas isoladas.....	54
Tabela 5. Perfil de sensibilidade (%) a antibióticos de <i>Pseudomonas ssp</i> e <i>Acinetobacter baumani</i>	59

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1.** Número de exames bacteriológicos de urinas realizados no período de julho de 2013 a dezembro de 2014 no LACEN – PI.....44
- Gráfico 2.** Quantidade de pacientes por sexo que apresentou resultado positivo no exame de urocultura.....46
- Gráfico 3.** Perfil de resistência em (%) das bactérias Gram positivas isoladas aos antibióticos testados.....51
- Gráfico 4.** Perfil de resistência (%) das bactérias Gram positivas isoladas aos antibióticos testados.....55
- Gráfico 5.** Perfil de resistência em (%) das bactérias não fermentadoras *Pseudomonas ssp* e *Acinetobacter baumani* aos antibióticos testados.....60

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ágar MH – Ágar Mueller Hinton

Anti – IgA – Anti Imunoglobulina A

Anti – IgG – Anti Imunoglobulina G

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CIM – Concentração Inibitória Mínima

CLED – Cystine Lactose Electrolyte Deficient

CLSI/NCCLS – Clinical Laboratory Standards Institute

DNA – Ácido Desoxirribonucléico

E. coli – *Escherichia coli*

ESBL – Betalactamase de espectro ampliado

EUA - Estados Unidos da América

GAL – Gerenciador de Ambiente Laboratorial

HLA – Antígeno Leucocitário Humano

IgA – Imunoglobulina A

IgG – Imunoglobulina G

IgM – Imunoglobulina M

IgG1 – Imunoglobulina G1

IgG2 – Imunoglobulina G2

IgG4 – Imunoglobulina G4

IL – 6 – Interleucina 6

IL – 8 – Interleucina 8

ITU – Infecção do Trato Urinário

LACEN – PI – Laboratório Central do Estado do Piauí

LPS – Lipopolissacarídeo

OMS – Organização Mundial de Saúde

S. aureus – *Staphylococcus aureus*

S. epidermidis - *Staphylococcus epidermidis*

S. haemolyticus - *Staphylococcus haemolyticus*

S. lugdunensis – *Staphylococcus lugdunensis*

S. saprophyticus – *Staphylococcus saprophyticus*

TNF – α – Tumor Necrosis Factor -I α

UPEC - *Escherichia coli* uropatogênica

U.S FDA – United States Food and Drug Administration

WHO – World Health Organization

1. INTRODUÇÃO

As bactérias são microrganismos unicelulares, com citoplasma contendo nucleóide e desprovido de sistema de endomembranas, visualizadas pela primeira vez em meados dos anos de 1670 pelo cientista Van Leeuwenhoek (PATRICK, 2009). A suspeita de que microorganismos podiam ser a causa de infecção em seres humanos veio á tona por volta do século XIX, com os trabalhos do patologista alemão Friedrich Henle. A prova definitiva de que Henle estava certo veio posteriormente com os estudos Robert Koch e Louis Pasteur, que mostraram que as bactérias eram causadoras de doenças como a raiva, a peste, a tuberculose, e a cólera (MURRAY, 2014).

A partir da segunda metade do século XIX as pesquisas eram conduzidas para a busca de agentes químicos que apresentassem atividade antibiótica, em 1910 o alemão Paul Erlich foi responsável por conceitos iniciais de que uma substância poderia influenciar no metabolismo de microrganismos, com base nesse conhecimento, o referido cientista descobriu o primeiro agente antibacteriano contra a espiroqueta causadora da sífilis (GUIMARÃES et al., 2010). Posteriormente, em 1928 Alexander Fleming descobriu a penicilina, em 1935 Gerhard Domagk descobriu a sulfonamida, e Selma Waskman em 1942 descobriu a estreptomicina (MURRAY, 2014).

Dado ao seu amplo dinamismo as bactérias estão associadas a diversos processos patológicos em humanos, dentre esses se destacam as infecções: do trato gastrointestinal, infecções do trato respiratório, infecções da orofaringe, infecções do tecido epitelial e as infecções do trato urinário.

As infecções do aparelho urinário (ITU) são as infecções bacterianas mais comuns seja no ambiente hospitalar ou comunitário, afetando pessoas de todas as faixas etárias (ANDRIOLO, 2005). As ITUs caracterizam-se pela presença de microrganismos patogênicos que se proliferam nas vias urinárias, desde a uretra causando uretrite, a bexiga causando cistite, até o rim causando a pielonefrite (DOYLE, 2011). Tais infecções, além de estarem associadas a vários fatores de risco como morbidade aguda, estase urinária, refluxo vesico-uretral e ao longo prazo com doenças importantes como hipertensão arterial e falência renal crônica, também estão associadas a custos significativos para o paciente e para a sociedade (JOHNSON, 2002).

As ITUs são mais frequentes nas mulheres devido a diversos fatores como a anatomia do trato urinário, onde a região da vagina é muito próxima da região anal, o que facilita a contaminação por bactérias provenientes dessa região. De fato, homens não só possuem uretra mais longa e mais distante da região anal, como também possuem fluídos prostáticos que tem substâncias de ação bactericida (FORMAN, 2002).

Os agentes etiológicos mais frequentes nas ITU são as bactérias gram-negativas que pertencem à família *Enterobacteriaceae*. Dentre os membros dessa família estão incluso *Escherichia coli*, *Klebsiella Pneumoniae*, *Enterobacter cloace* e *Proteus mirabilis* (KASHEF et. al, 2010). A *Escherichia coli* é a bactéria que está mais frequentemente associada a processos de infecções urinárias, (NICOLE, 2001; RODRIGUES, 2013) sendo responsável por cerca de 80% dos casos ambulatoriais e 50% dos casos de pacientes hospitalizados. O *Staphylococcus aureus*, é a segunda espécie mais isolada, responsável por 10 a 20% das infecções. Outras bactérias também podem estar associadas a processos infecciosos do trato urinário como *Streptococcus* do grupo B e D, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas spp* (KIBRET, 2014).

Como a etiologia das ITUs é bastante diversificada, a terapêutica para indivíduos acometidos pode ser realizada por uma variedade de antibióticos, que devem ser apoiado em dados clínicos e serviços epidemiológicos locais que contribuam para aumentar a probabilidade do sucesso terapêutico. Entretanto, muitas infecções do aparelho urinário não respondem ao padrão de tratamento (IRENGE, 2014), levando a uma doença prolongada e ao alto risco de morte, o que ocasiona uma preocupação na saúde global com o aumento das chances de resistência antimicrobiana, refletindo no maior número de falhas no tratamento com drogas escolhidas de primeira linha (SPELLBERG, 2008).

Uma das principais causas que desencadeia resistência bacteriana é o amplo uso de antibióticos utilizado inadequadamente na medicina humana que proporciona um aumento exacerbado de bactérias resistentes a agentes antimicrobianos, criando a possibilidade da existência de poucas ou nenhuma opção para o tratamento dessas infecções (DOYLE, 2011). Estudos já realizados revelam dados alarmantes, que nos países desenvolvidos cerca de 50% de todos os medicamentos prescritos são dispensados e/ou usados de

forma inadequada, e 2/3 dos medicamentos utilizados não possuem prescrição médica (AQUINO, 2008)

A terapêutica inicial para ITUs é norteada por princípios já determinados, enquanto aguarda-se o resultado da cultura de urina diversos são os antibióticos que podem ser utilizados, sendo a preferência para aqueles que possuem um maior potencial de ação contra as bactérias Gram negativas como os betalactâmicos, fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e sulfametoxazol/trimetropim (RODRIGUES, 2013). Entretanto, vem aumentando significativamente a resistência aos antibióticos que são utilizados tradicionalmente em pacientes com esse tipo de infecção, tais tendências tem influenciado a modificação na escolha do tratamento medicamentoso.

O consumo inadequado dos medicamentos para tratar as ITUs acarretam em erros de prescrição médica, e problemas como incerteza diagnóstica e desconhecimento farmacológico. De acordo com dados da OMS (2001) mais de 50% das prescrições revelam-se inapropriadas, pois, é comum o não reconhecimento de que os antibióticos são medicamentos específicos e por isso são eficientes para determinados tipos de agentes infecciosos.

Miller (2004), afirma que a resistência a antibióticos é mais predominante em pacientes hospitalizados do que em pacientes ambulatoriais. Alguns fatores podem estar associados e implicam no aumento da resistência bacteriana como variação geográfica, fatores genéticos, epidemiológicos e clínicos. Wright et al.(1999), observou que pacientes atendidos no setor de emergência com sintomas de cistite aguda, o risco de adquirir infecção urinária por *E.coli* resistente a Sulfametoxazol – Trimetropim era cinco vezes maior em pacientes com Diabetes Mellitus, e que tinham feito uso de antibiótico recentemente.

Devido ao aumento contínuo da resistência aos antibióticos por diversos patógenos, se faz necessário o monitoramento clínico e epidemiológico das bactérias mais resistentes, nos mais diferentes locais geográficos para que haja uma otimização da conduta terapêutica antibiótica empírica. Contudo, MINEN et. al (2010), ressalta que os hábitos de prescrição médica para o uso de antibióticos devem orientar a melhor evidência científica disponível adaptada a cada circunstâncias individuais, para utilizar-se apenas quando espera - se um benefício clínico com espectro de ação, dose e duração de

tratamento baseados no quadro clínico e adequados à gravidade da situação do paciente.

É importante ressaltar que os antibióticos são os únicos medicamentos capazes de influenciar não somente o paciente em tratamento, mas todo o meio onde ele está inserido com potencial repercussão. Portanto, faz-se necessário definir de forma concisa o impacto a nível mundial do problema de resistência sobre morbidade, mortalidade e os custos de saúde envolvidos, pois, o impacto econômico gerado pela resistência bacteriana afeta diretamente no processo de uso e fornecimento de antimicrobianos.

David Byrne (2001), apud Wannmacher (2004) ressaltou que o problema de resistência de microrganismos só poderá ser contornado com uma ação voltada para a redução imediata do uso desnecessário e inapropriado de antibióticos. Contudo, percebe-se a importância da realização desse trabalho para despertar o interesse em profissionais da área, pesquisadores e autoridades em discutir a temática sobre adoção de medidas que visem a redução no número de prescrições inadequadas, assim como fornecer base para a tomada de decisões por parte dos médicos para a melhor conduta terapêutica frente a uma ITU.

1.1 Aparelho urinário e Infecção urinária

O aparelho urinário é constituído por dois tratos, um superior onde está contido os rins, pelve renal e ureteres; e o trato inferior compreendido pela uretra e bexiga urinária. Os rins são órgãos que estão situados na região lombar da coluna vertebral, e nele ocorre a formação e produção da urina a partir de resíduos removidos pelo sangue (TORTORA GJ, 2005). A urina formada nos rins é um meio propenso e rico que favorece a proliferação de microrganismos, dependendo da concentração de uréia, ácidos e pH (VERONESI, 2009).

A presença de microrganismos em algum sitio das vias urinárias pode desencadear uma infecção, as bactérias são os patógenos mais comumente encontrados em ITUs (FOXMAN B 2002). A ITU é considerada laboratorialmente quando a existência de bactérias ultrapassa 100.000 unidades formadoras de colônias bacterianas por milímetro de urina (ufc/ml). A partir daí esses patógenos podem ser capazes de se instalar e colonizar as vias urinárias desencadeando uma resposta inflamatória, o que pode levar ao aparecimento de diversos sintomas associados como: polaciúria, urgência miccional, disúria, alteração na coloração e aspecto da urina (LOPES, 2004).

As manifestações clínicas das infecções que acometem o aparelho urinário podem apresentar-se de diferentes maneiras, ou ser assintomática. As ITUs são do tipo alta (complicada) quando há o comprometimento de trato superior, denominado de pielonefrite e pode está relacionada com causas obstrutivas, anatomofuncional, metabólica e pelo uso demorado de cateter ou qualquer tipo de derivação ileais, essas apresentam maior risco de falha terapêutica . E ITU do tipo baixa (não complicada) quando afeta o trato urinário inferior considerando o diagnóstico de cistite, geralmente ocorre em pessoas com estrutura e função do trato urinário normal e é adquirida fora do ambiente hospitalar (MARTINS, 2010)

Para Valiquett L (2001) as ITUs situam-se entre as infecções bacterianas mais frequentes que afetam os seres humanos, seja no âmbito hospitalar ou na comunidade, figurando como a segunda infecção mais comum na população em geral. Segundo Moreira (2003), cerca de 80% das consultas clínicas no Brasil devem as ITUs. Masson et al (2009), afirma que nos Estados Unidos 8,3 milhões de visitas médicas anuais devem –se também as ITUs. Mundialmente

são estimados 150 milhões de casos anuais dessas infecções (KARLOWSKY et. al, 2011), o que de acordo Weichhart T et. al (2008), resulta em 6 bilhões de dólares de despesas de saúde.

Koch (2003), afirma que essa patologia ocorre em todas as idades desde o neonato até o idoso, sendo nos primeiros anos de vida mais comum no sexo masculino devido ao maior número de má formações congênitas. Passado este período, durante a infância a ocorrência desse tipo de infecção é mais predominante nas meninas numa proporção de 10 a 20 vezes mais do que os meninos. Habib (2012), descreve que cerca de 5% das meninas e 2% dos meninos experimentam pelo menos um episódio de infecção urinária, já a prevalência em crianças menores de dois anos de idade é de 7%.

O sexo feminino é mais vulnerável do que o sexo masculino para a ocorrência de infecção urinária, esse fato é atribuído a menor extensão anatômica da uretra feminina e à maior proximidade entre a vagina e o ânus, uma região rica em contaminantes (FILHO, 2010). Kontiokari T (2003), relata que metade das mulheres terá cistite em sua vida e 40 a 50% das mulheres que apresentaram um episódio de infecção urinária terão um ou mais novos episódios durante a vida. Alguns fatores de risco são considerados importantes para a prevalência de ITU em mulheres como atividade sexual frequente com uso de espermicidas, diafragma, higiene deficiente e absorvente internos facilitam a contaminação por bactérias da região perianal.

Os homens têm menos ocorrência de infecção urinária devido a uretra ser mais longa e não está em contato com a região perianal, um outro fator que contribui é o fluído prostático que contém substâncias bactericidas. Forman (2002), em um estudo retrata que as cistites ocasionadas em homens estão mais associadas a fatores obstrutivos (malformações, litíase, diabetes e rim policístico). Entretanto, há relatos na literatura que a incidência de ITU em homens vem aumentando na faixa etária acima de 50 anos, a instrumentação das vias urinária incluindo o cateterismo vesical e a ocorrência de doenças prostáticas são fatores que estão implicados com o aumento dessa incidência (HEAD, 2008). As taxas de ITU no sexo masculino são bem maiores nos homossexuais, por está relacionado a prática mais frequente de sexo anal desprotegido (LOPES, 2004).

De acordo com Poletto (2005), a prevalência e a etiologia das ITUs podem ter perfil distintos em diferentes locais por depender de vários fatores que estão relacionados com o aspecto epidemiológico e geográfico, idade, sexo, a existência de doenças de base como diabetes, ou por manobras instrumentais como a cateterização urinária.

1.2 Etiologia das infecções urinárias

O trato urinário superior geralmente é estéril. A fonte das bactérias uropatogênicas provém da microbiota pertencente à região anal, que são capazes de colonizar a região perineal, vaginal e periuretral (SODERHALL M, 2001). A ocorrência de patógeno causador de ITU varia geograficamente, o que pode divergir de um estudo para outro a prevalência de causadores de ITU (CASTRO, 2002).

Os agentes etiológicos dominantes responsáveis por mais de 85% dos casos de infecção do trato urinário são os bacilos Gram negativos, que habitam o trato intestinal. A *Escherichia coli* uropatogênica é a bactéria mais frequente isolada em cerca de 70% a 90% dos casos (BRAIOS A et al, 2009), seguida do gênero *Klebsiella spp*, *Proteus spp*, *Enterobacter spp*, *Pseudomonas spp*, *Acinetobacter spp*, *Serratia sp* e *Providencia sp* (SOARES et al, 2006; RUBIN et al. 2000; GALES et al, 2002; SOUTO, 2003), entre as bactérias Gram positivas encontram—se o gênero *Enterococcus*, e espécies do gênero *Staphylococcus*.

Kashef et. al (2010) e Theodoros (2010), em seus respectivos estudos também demonstram que a maioria das infecções urinárias são ocasionadas por bactérias gram – negativas, e *E coli* sendo a responsável pela maioria das infecções. Segundo Sobel (2010), a *E coli* é o patógeno responsável pela grande maioria das infecções tanto na comunidade em geral, quanto no ambiente hospitalar. Em contrapartida, Omeregje (2009), diz que apesar da *E.coli* ser classificada como patógeno mais comum nas ITUs, relatórios recentes sugerem um padrão de mudança na prevalência de uropatógenos.

Em seguida será descrito as características dos principais patógenos de maior prevalência em isolamentos de cultura urinária.

1.2. 1 Gram – negativas

1.2.2 *Escherichia coli*

A *E.coli* é o membro mais comum do gênero *Escherichia*, além de ser um patógeno importante é membro da microbiota intestinal, e está associada a diversos processos infecciosos incluindo gastroenterite, e infecções extraintestinais como ITU, meningites e sepses. Essa espécie compreende pelo menos cinco categorias de amostras que causam infecção, a categoria associada à infecção urinária denomina-se *E.coli* uropatogênica ou UPEC. As UPECs compreendem diferentes sorotipos, sendo a maioria pertencente a seis sorogrupos “O” (TRABULSI, 2008).

A *E. coli* possui diversos fatores de virulência comum aos membros da família Enterobacteriaceae, e fatores de virulência específicos organizados em duas categorias, adesinas e endotoxinas (MURRAY, 2014). Dentre esses fatores de virulência estão as fimbrias (adesinas), toxinas (hemolisina e fator necrosante citotóxico), sideróforos e polissacarídeo capsular (TIBA et al, 2008; GHADA et al., 2007).

As adesinas constituem um dos primordiais fatores de virulência, pois, permitem a adesão e invasão bacteriana nas células do trato urinário e contribuem para a virulência, ativando as vias de sinalização nas células nos tecidos e promovendo invasão, as adesinas podem ser as fimbrias ou não (TRABULSI, 2008). No que tange as endotoxinas, a hemolisina é uma proteína citolítica que disponibiliza ferro e favorece a destruição de células epiteliais e fagocíticas (KACHROO, 2001; KAPER et. al, 2004). Já o fator citotóxico necrosante é uma toxina capaz de induzir o rearranjo dos microfilamentos de actina nas células eucarióticas, a sua função nas ITUs ainda não é bem definida, mas sabe – se que em estudos *in vitro* induz a apoptose de células epiteliais da bexiga, e diminui a função fagocítica de leucócitos polimorfonucleares. Com relação a cápsula como fator de virulência, os polissacarídeos capsulares recobrem a célula bacteriana e protege – a dos mecanismos de defesa do hospedeiro (MURRAY, 2014).

A presença de UPEC em algum local das vias urinárias induz uma resposta imunológica caracterizada pela produção de citocinas e pelo influxo de neutrófilos, e estimulam a expressão de várias moléculas pró-inflamatórias

incluindo interleucina – 6 (IL-6), IL-8 e TNF – α . Moléculas de reconhecimento padrão como os receptores toll-like, também permitem as células epiteliais detectarem e responderem a constituintes bacterianos como LPS e lipoproteína, ocasionando a sinalização transmembrana e à ativação celular (TRABULSI, 2008).

1.2.3 *Klebsiella*

Klebsiella é uma bastonete gram – negativo pertencente a família Enterobacteriaceae, é uma bactéria aeróbica facultativa que não apresenta motilidade, e não é esporulado (WEBER et al., 2007). Tem sido considerado um patógeno oportunista por ser causa comum de infecções hospitalares e infectar principalmente pessoas imunocomprometidas (STRUVE et al, 2015). Duas espécies são isoladas frequentemente a *Klebsiella pneumoniae* e *Klebsiella oxytoca* (MURRAY, 2014).

A *Klebsiella pneumoniae* é a espécie mais importante clinicamente desse gênero, causa infecção como pneumonias, entretanto, dentre a variedade de infecções extrapulmonares a infecção urinária é a mais prevalente e está associada com alta mortalidade e morbidade em pessoas (LIN YT et al, 2014 (TRABULSI, 2008).

Os membros do gênero *Klebsiella* possuem uma cápsula proeminente que é responsável pela aparência mucóide das colônias isoladas e pelo aumento da virulência dos microrganismos *in vivo*, essa cápsula confere proteção contra a ação de fagocitose por granulócitos, contra a ação de fatores bactericidas do soro e ainda tem a função de auxiliar na aderência (MARTINEZ et al, 2004) .

Além da cápsula apresentada como fator de virulência, a patogenicidade de *Klebsiella spp* pode ser atribuída a produção de enterotoxina estável ao calor, a presença de cápsula ou lipolissacarídeo, a presença de adesinas com ou sem fimbrias que favorece sua adesão às mucosas, às células epiteliais do trato urogenital para produzir o processo infeccioso e proteger a bactéria dos fatores bactericidas do soro, acompanhado pela inibição da ativação do sistema complemento. Produz ainda a enzima β -lactamase de espectro ampliado (ESBL), enzima com função catalítica que cliva a hidrólise do anel β - lactâmico de antibióticos, impossibilitando assim sua

atividade antimicrobiana o que torna-a capaz de produzir altos graus de resistência bacteriana aos antimicrobianos. MARRA (2002), em um estudo demonstrou que cerca de 80% dos pacientes acometidos por *Klebsiella pneumoniae* são produtoras de ESBL, e em decorrência disso o número de surtos hospitalares causados pela mesma é cada vez maior com a mudança no padrão de sensibilidade

1.2.4 *Pseudomonas*

Pseudomonas spp são bastonetes gram – negativos pertencentes a família *Pseudomonadaceae*, geralmente móveis devido a presença de um ou mais flagelos polares, ou ligeiramente curvados, dispostos em pares. Como obtenção de energia utilizam carboidratos através da respiração aeróbia com o oxigênio como receptor final de elétrons, embora, descrito como aeróbio obrigatório eles podem crescer anaerobicamente usando nitrato ou arginina como alternativa de receptor de elétrons (MURRAY, 2014).

Pseudomonas spp possuem muitos fatores de virulência que incluem adesinas, toxinas e enzimas. Produz um fímbria do tipo 4 que medeia sua adesão as células epiteliais e é a principal adesina associada à virulência, responsável por cerca de 90% da capacidade de adesão a algumas células. Além da fímbria apresenta em sua estrutura adesinas não fimbriadas que medeia sua fixação ao muco (TRABULSI, 2008).

Semelhante a outros bacilos Gram-negativos, possui o LPS que funciona como uma barreira de permeabilidade oferecida pela sua membrana exterior, e é responsável por desencadear uma série de sintomas no indivíduo como febre alta e queda da pressão arterial. Essas bactérias possuem uma grande facilidade em trocar material genético entre cepas da mesma espécie e mesmo entre espécies diferentes, esse intercâmbio de material genético que ocorre de forma natural intra ou interespecie é apontado como um dos principais responsáveis pela aquisição de determinantes de resistência. Dessa forma a capacidade que *Pseudomonas spp* possui de tornar-se resistente durante uma antibioticoterapia é inerente a espécie, e muitas vezes inevitável (LINCONPAN, 2008).

FIGUEREIDO MENDES (2005) retrata que *Pseudomonas spp* é um dos principais agentes de infecção nosocomial em hospitais brasileiros, em

diversos estudos têm-se associado sua presença a uma disseminação clonal da espécie. Esse microrganismo pode apresentar resistência natural ou adquirida a um grande número de antibióticos utilizados na prática clínica

Além dos fatores de virulência internos, tal bactéria possui fatores extracelulares que são constituídos pelas enxoenzimas S e U, exotoxina A, proteases, fosfolipase, pigmentos fenazínicos, sideróforos e biofilme. As enxoenzima S e U são proteínas introduzidas nas células do organismo por meio de um sistema de secreção presente nessas bactérias e sua função é defender a bactéria da fagocitose mediada por neutrófilos e macrófagos. Já as proteases são responsáveis pelas lesões de pele e em tecidos em geral. A fosfolipase tem função de lisar as células mediante a clivagem dos fosfolipídios presentes na membrana. O pigmento fenazínico são metabólitos secundários que inibem a proliferação da epiderme humana e linfócitos do hospedeiro. Os sideróforos correspondem a um sistema que captura ferro diretamente do hospedeiro ou do ambiente como fonte de desenvolvimento para as bactérias. O biofilme confere proteção contra o sistema de defesa do hospedeiro como linfócitos, fagócitos, anticorpos e complemento, assim garantem o estabelecimento de um sistema de comunicação que coordena as atividades metabólicas em benefício mútuo e dificulta a difusão de antibióticos (TRABULSI, 2008).

De acordo com Livermore (2002), a importância clínica da infecção por *Pseudomonas spp* caracteriza-se primordialmente pela expressão de múltipla resistência a antimicrobianos, e conseqüentemente elevados índices de mortalidade e morbidade. No que tange as infecções urinárias ocasionadas por esse microrganismo, a maioria dos casos está associado ao uso de cateteres ou sondas

1.2.5 *Proteus*

O gênero *Proteus* é classificado como bacilos membro da família Enterobacteriaceae, caracterizado pela rápida mobilidade. Está frequentemente relacionado com infecções urinárias, cistite e pielonefrite, facilitado pela sua capacidade de produzir uma grande quantidade de urease que quebra a ureia em dióxido de carbono e amônia, tal processo aumenta o pH urinário

precipitando o magnésio e cálcio na forma de cristais, resultando na formação de cálculos urinários (MURRAY, 2014).

Os fatores de patogenicidade presentes no gênero *Proteus* incluem a presença de fímbrias, flagelos, enzimas e toxinas que aparentemente atuam em conjunto, justificando assim a dificuldade da terapêutica clínica ser bem sucedida (PEARSON, 2008). Existem outros fatores descritos como urease, fator ligado ao flagelo, hemolisinas, aderência e proteases.

No que tange os fatores de patogenicidade a atividade da urease já foi citada anteriormente. Com relação a hemolisina, esta apresenta atividade hemolítica tanto na ausência, quanto na presença de contato hemácia/bactéria. Já as proteases e metaloproteases apresentam um fator importante na diferenciação do potencial de virulência, devido a atividade proteolítica (OROZCO, 2010).

Pearson (2008), sugere que a degradação da ureia propicia condições ótimas de pH para a ação de proteases Anti - Ig A e Anti Ig-G. O papel das proteases Anti – Ig A e Anti Ig-G como fatores de virulência em infecções urinárias parece ser relevante.

Um outro fator de virulência relacionado a esse gênero é a capacidade de formar biofilme, uma estrutura que preserva as bactérias da influência desfavorável das condições de ambiente, assim protege - as da resposta do sistema imunitário do hospedeiro dificultando a fagocitose, quimiotaxia, opsonização, e penetração dos antibióticos (BARTOSZEWICZ; RYGIEL, 2006).

1.2.6 *Enterobacter*

Enterobacter é um gênero de bactérias Gram – negativas pertencentes a família Enterobacteriaceae, é o maior e mais heterogêneo grupo de bacilos Gram – negativos de importância médica. As bactérias pertencentes a essa família fazem parte da microbiota normal dos seres humanos e de muitos outros animais. Sua estrutura celular é constituída por membrana citoplasmática, espaço periplásmico, peptidoglicano, membrana externa que contém o LPS, filamento flagelar que nasce no citoplasma, porinas que são proteínas carreadoras, e diferentes tipos de fímbrias (TRABULSI, 2008).

Kuboyama (2002), afirma que há 16 espécies incluídas no gênero *Enterobacter*, entretanto, *Enterobacter aerogenes* e *Enterobacter cloacae* são as espécies mais comumente encontradas nos espécimes clínicos, associadas a uma variedade de infecções oportunistas envolvendo o trato urinário, trato respiratório, e ferimentos cutâneos. *Enterobacter cloacae* tem emergido como importante patógeno nosocomial

Algumas espécies de *Enterobacter cloacae* são amplamente encontradas na natureza, mas também são agentes patogênicos. Possui uma capacidade de formar biofilme e secretar uma variedade de citotoxinas importantes para sua patogenicidade (MEZZATESTA et al., 2012). Já *E aerogenes* tem sido sugerido em estudos como presença em surtos hospitalares no continente Europeu de 1993 até 2003 (BOSI et al, 1999;. CHEVALIER et al, 2008). A maioria dos aspectos epidemiológicos das infecções causada por *Enterobacter sp* reflete mais a característica oportunista, do que fatores intrínsecos de virulência no microrganismo envolvido.

Segundo Reglis; Pagés (2015), a prevalência de *Enterobacter sp* em enfermarias clínicas tem aumentado devido a introdução do uso de cefalosporinas e carbapenens de amplo espectro.

1.2.7 *Acinetobacter*

O complexo *Acinetobacter* é caracterizado por bactérias Gram – negativas que apresentam a forma de bacilo ou cocobacilo, encapsulados, imóveis, não fermentadores e aeróbios estritos (ALLEN, 2005).

Este gênero tem sido relacionado em uma ampla diversidade de infecções hospitalares, sobretudo em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), figura entre o segundo bacilo Gram – negativo não fermentador que mais causa infecções em humanos.

As infecções do trato urinário ocasionado por *Acinetobacter sp* geralmente ocorrem em idosos restritos a UTI e com uso de sonda vesical de demora. Dados de estudos realizados no Brasil revelam que tal agente é responsável por 3% das infecções urinárias (SADER et al, 2001).

Acineobacter possui uma elevada versatilidade nutricional e metabólica, que permite adaptar-se facilmente a diferentes ambientes. A produção de biofilme facilita sua adesão a superfícies de materiais como cateteres e tubos

de ventilação mecânica, favorecendo a colonização e infecção de pacientes internados com uso de cateter e/ou ventilador mecânico (DIJKSHOORN, 2007).

O gênero *Acinetobacter* é considerado um patógeno oportunista por acometer pessoas imunocomprometidas. As infecções causadas por esse gênero vêm se tornando cada vez mais um grave problema de saúde pública, devido a resistência a antimicrobianos. Progressivamente vem acumulando resistência as penicilinas, cefalosporinas, quinolonas e aminoglicosídeos, e consequência desse perfil de resistência, os carbapenêmicos tornaram-se a terapia de escolha para infecções graves (ABBO et al, 2005). Para Maragakis (2008) as espécies de *Acinetobacter* podem adquirir genes de resistência procedentes de outros microrganismos, ou ao longo do tempo desenvolver mutações que ocasionam o aparecimento de diferentes espécies, onde estas sofrem pressão seletiva dos antibióticos, emergem e se tornam dominantes.

Perez et. al (2007) e Ortega et. al (2011), descreveram a emergência de cepas de *Acinetobacter baumani* resistente a multi drogas (MDR) provocando infecções nosocomiais atingindo vários países da Europa, América do Norte, América Latina, e demais continentes, com numerosos surtos globais descritos. O que correlaciona com o estudo de Dijkshoorn (2007), onde reporta *Acinetobacter baumani* multirresistente em todo o mundo, tornando um dos mais importantes patógenos nosocomiais na atualidade.

1.2.8 Serratia

Serratia é uma bactéria da família Enterobacteriaceae que pode ser implicada em diversas doenças infecciosas como pneumonia, endocardite, bacteremia e infecções urinárias (BROOKS, 2000). . No que tange as infecções urinárias, ainda há poucos relatos na literatura sobre isolamento dessa bactéria em amostras de urina.

Essas espécies são produtoras de enzimas lípase, gelatinase, e Dnase, que são fatores importantes para sua patogenicidade. A *Serratia marcescens* é o membro mais importante desse gênero (KONEMAN, 2001).

Para Villari (2001), *Serratia* destaca-se pelo seu potencial de disseminação e elevado nível de resistência intrínseca a drogas. Koneman (2001), afirma que a resistência à colistina e à cefalotina é uma característica diferencial adicional.

Os pacientes imunocomprometidos são os mais susceptíveis às infecções por esse patógeno. Alguns estudos revelam que o gênero *Serratia* é considerado emergente, causando graves infecções hospitalares

1.2.9 Gram positivas

1.2.9.1 *Staphylococcus*

Staphylococcus spp são cocos Gram – positivos que habitualmente se dispõem em cachos irregulares e compõem um grupo heterogêneo de bactérias. Segundo Jawetz (2009), bactérias desse gênero podem ser encontradas na pele e em mucosas dos seres humanos, fazendo parte da microbiota normal, entretanto, podem causar diversas doenças, sendo esses microrganismos considerados um dos patógenos de maior importância clínica.

As espécies mais comuns em doenças que acometem seres humanos são *S aureus*, *S epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. lugdunensis* e *S. saprophyticus* (MURRAY, 2014). O *Staphylococcus aureus* se diferencia das demais espécies por ser coagulase positiva e é o membro mais virulento e mais bem conhecido do gênero

Os *Staphylococcus spp* patogênicos frequentemente hemolisam o sangue e produzem uma diversidade de enzimas e toxinas extracelulares. Dentre essas toxinas extracelulares encontram-se a coagulase uma proteína que liga-se ao fibrinogênio e converte – o em fibrina insolúvel, provocando a aglutinação desse microrganismo. A catalase é uma enzima catalisa a conversão de peróxido de hidrogênio em água e oxigênio gasoso; a hialuronidase catalisa ácidos hialurônicos presentes na matriz extracelular do tecido conjuntivo, facilitando a disseminação de *S. aureus*; fibrinolisinases podem dissolver os coágulos de fibrina; as lipases hidrolisam os lipídeos, função que garantem a sobrevivência dos estafilococos nas áreas sebáceas do corpo; as nucleases hidrolisam o DNA, e a penicilinase hidrolisam as penicilinas (CAVALCANTI, 2005).

Dentre os fatores de virulência externo estão a cápsula que inibe a quimiotaxia e a fagocitose; o peptidoglicano que torna a parede celular mais rígida e atua como quimioatraente para leucócitos polimorfunucleares, responsável pela formação de abscesso; os ácidos teicóicos medeiam a

fixação dos *Staphylococcus* às superfícies das mucosas; a proteína A presente na superfície da maioria das cepas de *S aureus* que possui afinidade pelo receptor Fc das moléculas IgG1, IgG2, IgG4, impedindo a eliminação imunológica do microrganismo; as adesinas são proteínas que se ligam a fibronectina, ao colágeno e ao fibrinogênio e promovem a colonização dos tecidos (CASSETARI, 2005)

Nas infecções urinárias a espécie mais comum é o *Staphylococcus saprophyticus*, sobretudo em mulheres jovens e sexualmente ativas, e raramente é responsável por infecções em outros pacientes, também não é um colonizador assintomático frequente do trato urinário (MURRAY, 2014).

1.2.9.2 Enterococcus

Enterococcus spp são cocos Gram - positivos tipicamente arranjados em pares e cadeias curtas, crescem tanto em aerobiose como em anaerobiose e em presença de altas concentrações de cloreto de sódio e sais biliares. *Enterococcus faecalis* é encontrado em altas concentrações no intestino grosso e no trato geniturinário, já a distribuição de *E. faecium* é encontrado em menor quantidade que o *E faecalis* .

Não apresentam uma variedade de fatores de virulência, entretanto, doenças graves com cepas resistentes se tornaram um problema em pacientes hospitalizados. A virulência pertencente a esse gênero é mediada por duas propriedades gerais, a capacidade de aderir a tecidos e formar biofilme, e a resistência intrínseca a muitos antibióticos comumente usados devido a aquisição de genes de resistência (MURRAY, 2014). Outros estudos recentes têm associado a virulência do *Enterococcus* a fatores como produção de gelatinase, proteína de superfície, substância de agregação e a formação de biofilme (CHUANG et al, 2009)

Nas últimas décadas, *Enterococcus spp* surgiram como importante patógeno hospitalar, Lindenstrau et al (2011), sugere que atualmente vem sendo relacionado como a segunda causa mais comum de infecções do trato urinário e a terceira causa mais comum de infecções nosocomias.

1.3 Patogêneses das infecções urinárias

As ITUs podem ocorrer por três rotas distintas, os microrganismos podem atingir o trato urinário por difusão linfática, hematogênica e ascendente, sendo a via ascendente responsável por 95% das infecções (RUBIN et al. 2000), entretanto, segundo Koff et. al (2004) a manipulação das vias urinárias através de cateter, sondas ou cirurgias pode levar os microrganismos para interior do trato urinário, e nesses casos a fisiopatologia e a flora microbiana são muito diferentes.

A aderência das bactérias à bexiga pode dar-se por meio dos fatores de virulência como as adesinas, o pili, e as fímbrias, que são utilizados para mediar aderência da bactéria às células do epitélio. Essa aderência a bexiga leva a um quadro de cistite, esta pode ascender, ou por via retrógrada ir para os ureteres e atingir a pelve renal ocasionando uma pielonefrite (CORREA et al, 2007).

O acometimento de infecção urinária por via hematogênica é mais raro, geralmente ocorre nos lactentes e as bactérias que mais estão envolvidas são os cocos Gram – positivos. Nos adultos pode ocorrer quando associado a um quadro de imunodepressão, envolvendo patógenos variados. Com relação a ITU por via linfática é incomum e limitada a poucos casos de obstrução intestinal ou abscessos intra ou retroperitoniais (CORREA et al, 2007).

O principal mecanismo de defesa dos indivíduos contra os uropatógenos é o fluxo constante de urina, por possuir fatores inibitórios como a osmolalidade, o pH ácido, a concentração da ureia, a concentração dos ácidos orgânicos, a presença das células polimorfonucleares, a glicoproteína de Tamm – Horsfall. A destruição bacteriana é mediada por ação do sistema complemento e a produção de IgA pela mucosa, que são direcionados contra a superfície bacteriana. Já a resposta imune humoral é mediada por IgM e IgG, os anticorpos urinários IgA, IgM, IgG se ligam as estruturas bacterianas como fímbrias, e os antígenos K e O, de modo que facilita a eliminação do patógeno envolvido (JASMINE, 2007).

1.4 Fatores de risco para ITU

A mucosa intacta é a barreira primordial para a invasão bacteriana, a osmolalidade extrema, o conteúdo elevado de uréia e o baixo pH da urina inibem o crescimento de muitas espécies bacterianas, todavia, quando a mucosa sofre algum tipo de lesão ou ulceração que pode ser causada por corpos estranhos (cateter) ou cálculos renais, o pH e a osmolalidade da urina se alteram (KONEMAN, 2001).

Para Finer (2004) um dos fatores de risco mais importantes na aquisição de uma ITU é o número de relações sexuais desprotegida, diversidade de parceiros e o uso de espermicidas, são contribuintes para a colonização de bactérias.

Alguns relatos na literatura afirmam que fatores genéticos podem ser predisponentes e está associado a incidência aumentada de ITU, Hopinks e colaboradores (1998) demonstraram que fenótipos de HLA específicos estavam associados com uma melhor resposta a uma vacina contendo múltiplos agentes bacterianos para ITU, e mulheres que receberam a vacina e tinham outros fenótipos HLA – DRA, que não fosse o DR2 apresentaram um maior intervalo entre infecção e reinfecção quando comparado com mulheres que receberam placebo.

No estudo realizado por Kroeger e Abraham (1997), foi encontrado variações na produção do fator de necrose tumoral (TNF), e é possível que diferenças na quantidade de TNF sintetizada em resposta a ITU possa afetar a resistência do hospedeiro à infecção. Já no estudo de James e colaboradores (1997) foi reportado que mulheres com ITU recorrente mostraram ter baixos níveis de IgA secretora urinária, quando comparado com outros anticorpos, entretanto, a IgA secretora como contribuinte para a proteção local contra uropatógenos não é o fator determinante, tendo em vista que uma completa insuficiência do sistema IgA secretor não ocasiona um aumento das taxas de ITU. A partir desses aspectos constata-se que a patogênese das ITU é muito complexa e constituída por fatores que envolvem hospedeiro, patógeno e meio ambiente.

1.5 Diagnóstico

As infecções do trato urinário podem ser diagnosticadas de duas formas: quando sintomática exterioriza-se clinicamente com o aparecimento de disúria, urgência miccional, polaciúria, dor supra – púbica, em casos de pielonefrite pode ocorrer a presença de febre, calafrios e dor lombar. O aspecto macroscópico da urina pode sugerir informações valiosas como o aspecto, se há turbidez na urina, e a cor que pode sugerir a presença de sangue devido ao processo inflamatório. A outra forma que pode ser diagnosticada uma infecção urinária é através da pesquisa laboratorial dos microrganismos, que podem está envolvidos em um processo infeccioso (FIHN, 2003).

O método laboratorial mais adequado para diagnóstico de ITU bacteriana é a urocultura. A ITU é considerada laboratorialmente quando há o crescimento bacteriano de pelo menos 100.00 ufc/mL, de uma urina colhida de jato médio e com medidas assépticas. Já a bacteriúria assintomática é definida com a presença de no mínimo, 10^5 colônias/mL da mesma bactéria em pelo menos duas amostras de urina em um paciente (MOHAMMAD, 2002).

De acordo com o Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI), o procedimento padrão para realização de urocultura é semear a urina com alça calibrada de 10 μ L, preferencialmente pelo método de “esteiras”, em um meio de cultura seletivo e um meio não seletivo, que pode ser Ágar Cled, Ágar MacConkey, e Ágar sangue. A placa deve ser incubada por cerca de 18 a 24 horas, e o número de colônia deve ser contado e convertido para unidade de mililitro, o valor obtido indica o número de colônias por mililitro. Essa opção de escolha para os meios de cultura, assim como o a técnica de semeio deve ser considerada pelo laboratório, levando em conta o volume de exames e experiência dos profissionais.

Posterior a realização de urocultura, quando esta for positiva deve-se fazer o teste de sensibilidade a antibióticos. No que tange aos testes de sensibilidade, estes são indicados para qualquer organismo responsável por um processo infeccioso que exija terapia antimicrobiana, quando é impossível prever a sensibilidade desse organismo, mesmo conhecendo a sua identificação e características próprias. Para a realização do antibiograma o CLSI/NCCLS (2003) padroniza o procedimento de disco em difusão em Ágar, que consiste em suspender as colônias que cresceram no cultivo em salina

estéril (NaCl) até obter uma turvação compatível com o grau de 0,5 da escala de Mac Farland (1×10^6 UFC/mL), posteriormente embebe-se um swab estéril na suspensão bacteriana, e semeia em seguida em uma placa contendo Ágar Mueller – Hinton (MH). O CLSI/NCCLS (2005) afirma que o método mais recomendado baseia-se no método de Kirby e Bauer, pois este é o método mais completamente descrito para o qual foram desenvolvidos padrões de interpretação apoiados por dados laboratoriais e clínicos.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2005) afirma que os testes de difusão baseados apenas na presença ou ausência de um halo de inibição sem haver consideração do tamanho do halo, não devem ser aceitos, estes somente devem ser considerados quando usam o princípio de metodologia padronizada e medidas do diâmetro do halo de inibição correlacionadas às concentrações inibitórias mínimas (CIMs) com cepas reconhecidamente sensíveis e resistentes a diversos antibióticos.

Um método mais moderno e que já vem sendo bastante utilizado nos laboratórios de grande porte é o Etest, que consiste em uma fita plástica impregnada por concentrações crescentes de antibióticos na face vertical, e marcada na face dorsal com a escala das concentrações testadas. Esse teste baseia-se na difusão de um gradiente antimicrobiano no Ágar para a determinação da suscetibilidade da amostra bacteriana ao antimicrobiano testado. A preparação do inóculo é realizada da mesma maneira que no teste de disco – difusão (ANVISA, 2005).

Na literatura podem-se encontrar diversos estudos utilizando a metodologia descrita. Furtado et al (2005) em um estudo, semeou as amostras de urina em meios de cultura específicos e após a identificação realizou o teste de sensibilidade em Ágar MH para verificar o perfil de resistência. Já no trabalho de Amin et al (2009), utilizou-se o meio Ágar nutriente para inocular amostra de urina com alça calibrada, e para isolamento utilizou-se o meio Ágar sangue e MacConkey, e semelhante ao que o CLSI/NCCLS o teste de sensibilidade foi também realizado em Ágar MH usando a técnica de Kirby Bauer. O trabalho de Soares et al (2006) corrobora com os já mencionados para o teste de sensibilidade, utilizando Ágar MH e a técnica de difusão em disco, entretanto, para o cultivo e isolamento utilizou Cled e MacConkey,

trabalho este, assemelha-se com Irengé et al (2014), Seija et al (2014), Kibret e Abera (2014) e Wakin et al (2015).

1.6 Antibióticos

Os antimicrobianos são classificados de acordo com a base na estrutura química e no mecanismo de ação proposto, dentre essa classificação estão as penicilinas (penicilinas naturais, penicilinas resistentes a beta-lactamase, aminopenicilinas, carboxipenicilinas, ureidopenicilinas); cefalosporinas (cefalosporinas 1º geração, 2º geração, 3º geração, 4º geração); antibióticos betalactâmicos inibidores de beta-lactamase (amoxicilina+ácido clavulônico, ampicilina + sulbactam, ticarcilina + ácido clavulânico, piperacilina + tazobactam); carbapenêmicos (imipenem, meropenem, e ertapenem); aminoglicosídeos (amicacina, gentamicina, netilmicina, estreptomicina, neomicina, canamicina); lincosamidas (clindamicina, lincomicina), quinolonas (ácido nalídixico, ácido pipemídico); fluoroquinolonas (ciprofloxacina, ofloxacina, norfloxacina, levofloxacilina) macrolídeos (eritromicina, azitromicina); glicopeptídeos (vancomicina, teicoplanina), tetraciclina, nitrofurantoína, sulfametoxazol/trimetropim, sulfonamidas (OPLUSTIL, 2004).

As penicilinas constituem um dos grupos mais importante entre os antibióticos, as penicilinas e as cefalosporinas possuem ação de inibir a síntese da parede celular bacteriana, incluindo a classe dos betalactâmicos (penicilinas, cefalosporinas e carbapenemas) e alguns agentes distintos como a ciclosserina, vancomicina e bacitracina. A polimixina atua diretamente sobre a membrana celular do microrganismo, aumentando sua permeabilidade o que resulta no extravasamento de compostos intracelulares (GOODMAN e GILMAN, 2006).

Alguns antibióticos como cloranfenicol, tetraciclina, eritromicina, clindamicina, linezolid, afetam a função das subunidades ribossômicas causando inibição reversível da síntese de proteínas. Os aminoglicosídeos se ligam a subunidade 30S e alteram a síntese de proteínas, já as rifamicinas afetam o metabolismo dos ácidos nucleicos, as quinolonas inibem as topoisomerasas, e as sulfonamidas e trimetropim atuam bloqueando enzimas essenciais para o metabolismo do folato (GOODMAN e GILMAN, 2006).

Lawrenson (2001), afirma que a escolha da antibioticoterapia para ITU pode variar de acordo com a apresentação da infecção, hospedeiro e infecção. Tendo como base esse aspecto, o mesmo retrata que devem ser adotadas estratégias que envolvam diferentes esquemas terapêuticos de acordo com grupos específicos de pacientes para maximizar os benefícios, além de reduzir custos, a incidência de efeitos adversos e surgimento de microrganismos.

De acordo com CLSI/NCCLS (2005) aprovado pelo U.S FDA sugere os antimicrobianos que devem ser considerados pelos laboratórios de microbiologia para testes e relatórios de rotinas sobre organismos não fastidiosos: Para as Enterobactérias sugere-se no grupo A (Ampicilina, Cefazolina, Cefalotina, Gentamicina e Amicacina); grupo B (Amoxicilina + ácido clavulânico ou ampicilina – sulbactam, piperaciclina – tanzobactam) cefuroxima, cefepime, ceftaxima, cefotaxima, ceftriaxona, ciprofloxacina ou levofloxacina, imipenem ou meropenem; no grupo C (sulfametoxazol – trimetropim, azetreonam, ceftazidime; grupo U (nitrofurantoína, norfloxacina, ou ofloxacilina). Para a *Pseudomonas* o referido órgão sugere no grupo A (Ceftazidima, Gentamicina, Amicacina, Piperaciclina); no grupo B (Azetreonam, Cefepime, Ciprofloxacina, Norfloxacina, Imipenem, Meropenem; no grupo C (Netilmicina, Carbenicilina,); no grupo U (Norfloxacilina, ou ofloxacina). No que diz respeito a *Staphylococcus sp*, o CLSI/NCCLS (2005) sugere no grupo A (Oxacilina, Penicilina, Azitromicina, ou eritromicina) no grupo B (Clidamicina, Linezolida, Trimetropim – sulfametoxazol, vancomicina) no grupo C (Ciprofloxacina, Levofloxacina, Gentamicina, Tetraciclina) no grupo U (nitrofurantoína, trimetropim). Já para o *Enterococcus sp* é sugerido no grupo A (Penicilina ou ampicilina); no grupo B (Daptomicina, Linezolida) no grupo C (Gentamicina, estreptomicina, eritromicina, Tetraciclina); no grupo U (Ciprofloxacina, Levofloxacina, Nitrofurantoína).

No trabalho realizado por Santos et al (2009) sobre prevalência e perfil de resistência de microrganismos em infecções urinárias utilizou-se para bacilos Gram – negativos os discos de antibióticos de Ampicilina, Cefalotina, Cefoxitina, Cefotaxima, Amicacina, Sulfametoxazol/trimetropim, Nitrofurantoína, Norfloxacina, Ácido Nalidíxico, Gentamicina, Piperaciclina/Tazobactam, Ciprofloxacina, Amoxicilina/Ácido Clavulânico e Azetreonam. Para os cocos Gram – positivos foram utilizados os discos de

penicilina, oxacilina, ampicilina, lincomicina, nitrofurantoína, norfloxacina, cefotaxima, sulfametoxazol/trimetropim, gentamicina, amoxicilina/ácido clavulânico, amoxicilina, eritromicina, ciprofloxacina, e rifampicina, tal estudo seguiu os critérios determinados pelo CLSI/NCCLS (2005).

Villar et al (2014), em um estudo com uropatógenos utilizou amicacina, ampicilina, ampicilina-sulbactam, cefotaxime, ceftazidime, cefalotina, ciprofloxacina, ertapenem, gentamicina, imipenem, nitrofurantoína, piperaciclina-tazobactam e trimetropim – sulfametoxazol, em contrapartida não estabeleceu quais utilizou para os Gram – negativos e Gram – positivos. Kauer et al (2014), também baseou seu estudo nos padrões determinados pelo CLSI/NCCLS (2005), utilizou ampicilina, gentamicina, amicacina, ciprofloxacina, norfloxacina, ácido nalidíxico, nitrofurantoína, ceftazidime, amoxicilina – ácido clavulânico, piperaciclina, piperacilina – tanzobactam, meropenem, cefotaxime, vancomicina e linezolida.

1.7 Mecanismos de resistência

O sucesso da terapia antimicrobiana em determinada infecção depende de alguns fatores como a concentração do antibiótico no local da infecção, essa concentração deve ser suficiente para inibir o crescimento do microrganismo agressor, se este microrganismo for inibido é considerado sensível ao antibiótico testado. Mas se a concentração inibitória exceder a que pode ser obtida com segurança *in vivo* o microrganismo é considerado resistente ao fármaco.

O recente aparecimento de resistência antibiótica em patógenos bacterianos tanto no hospital, quanto na comunidade representa um grave problema de saúde, nos EUA mais de 70% de bactérias associadas a infecções hospitalares mostram-se resistentes a um ou mais fármacos utilizados anteriormente no seu tratamento (GOODMAN e GILMAN, 2006).

A capacidade de adquirir resistência, bem como o grau de resistência adquirida, é propriedade bastante variável entre as bactérias, algumas raramente adquirem mecanismos de resistência, entretanto, outras o fazem com grande frequência, *Staphylococcus*, micobactérias e enterobactérias encontram – se entre as que mais adquirem resistência (TRABULSI, 2008).

De acordo com Lapccik (2002), a resistência a antibióticos é um fato genético relacionado à existência de genes contidos no microrganismo, os quais codificam diversos mecanismos bioquímicos que impedem a ação dos fármacos, um exemplo é a produção de enzimas inativadoras que promovem a transferência de grupamentos químicos ou possuem atividade hidrolítica como as β -lactamases, que desencadeiam a perda da função antimicrobiana.

As carbapenemases são as enzimas presentes em bactérias gram – negativas que inativam os carbapenemas e em geral, a todos os antibióticos betalactâmicos. Existem duas famílias de carbapenemases, as de tipo “betalactamases serin” (KPC e SME), e as metalobetalactamase (VIM, IMP e NDM), ambas desempenham um papel de inativar os carbapenens. A OXA - 23 é uma outra enzima, pertencente ao grupo das oxacilinas ou β -lactamase da classe D, que representa um dos principais mecanismos de resistência das espécies de *Acinetobacter* aos antimicrobianos do grupo dos carbapenêmicos, possuem uma alta atividade hidrolítica contra a oxacilina, cloxacilina e meticilina. Mais de 55 variantes desta enzima já foram descritas em isolados de espécies de *Acinetobacter baumannii* (POIREL, 2010).

Outro mecanismo contribuinte é a formação de biofilmes, processo de colonização e multiplicação no lúmen de dispositivos invasivos.

A composição bioquímica da parede celular também é considerada um contributo para a resistência, por conferir impermeabilidade a determinadas substâncias, e ainda o aumento da impenetrabilidade do antibiótico devido à diminuição de receptores de membrana e proteínas específicas, que exportam substâncias nocivas ao metabolismo celular, as bombas de efluxo (GILBERT, 2001).

Os mecanismos de resistência são originados de forma natural quando o gene já está no código genético do microrganismo, ou adquirido quando estes genes são obtidos de várias formas.

A resistência adquirida a fármacos pode ser por diversos meios, segundo Goodman e Gilman (2006), pode acontecer por mutação e seleção com transmissão do caráter verticalmente as células filhas, podem ocorrer mutações no gene que codifica a proteína alvo alterando sua estrutura, de modo que não possa mais se ligar ao fármaco; uma proteína no transporte do fármaco; uma proteína importante na ativação ou inativação do fármaco; ou em

um gene regulador ou promotor afetando a expressão do alvo. Outra forma de resistência que pode ser utilizada pelas bactérias é a transferência horizontal de determinantes de resistência de uma célula doadora, geralmente de outra espécie bacteriana por meio de transdução, transformação ou conjugação.

A transdução trata-se da aquisição de DNA bacteriano de um bacteriófago que incorporou o DNA de uma bactéria hospedeira anterior em seu revestimento protéico externo. Já a transformação refere-se a captação e incorporação de DNA livre, liberado no ambiente por outras células bacterianas no genoma do hospedeiro. E a conjugação consiste na transferência de genes por contato celular direto, por meio de um pêlo ou pili sexual (GOODMAN e GILMAN 2006).

Essa capacidade elevada de atividade metabólica e reprodutiva bacteriana, em conjunto com mecanismos de troca de material genético pode favorecer significativamente o desenvolvimento de microrganismos com resistência intrínseca, relacionados a eventos mutacionais e mesmo à transferência de genes de resistência aos antimicrobianos a outras bactérias, como já citado anteriormente (CLOETE, 2003).

1.8 Uso racional de antibióticos

A utilização médica de antibióticos é um problema de saúde pública complexo, e desde muito tempo é alvo de estratégias visando o seu emprego adequado e o controle da evolução de espécies resistentes. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 50% das prescrições médicas para uso de antibióticos são efetivamente desnecessárias, e o mais agravante é a utilização crescente das gerações de antibióticos de amplo espectro, e o abandono de antibióticos de espectro reduzido (WHO, 2005).

De todos os fármacos os antibióticos estão entre os medicamentos mais prescritos e utilizados de modo incorreto, a consequência inevitável disso é o aparecimento de patógenos resistentes levando uma necessidade cada vez maior de novos fármacos. Acredita-se que a redução do uso inapropriado dos antibióticos constitua a melhor maneira de controlar a resistência (GOODMAN e GILMAN 2006), Para Goossens (2007), as taxas mais elevadas de resistência bacteriana parecem surgir nos países que mais consomem

antibióticos, ressaltando a relação que existe entre consumo e o estímulo para resistência. Wise (2002) estimou que por ano o consumo mundial de antibióticos para uso veterinário e humano é em torno de 100.000 a 200.000 toneladas. Luchessi et al (2005), relata que no Brasil o uso irracional dos medicamentos é fortemente influenciado por questões como automedicação, propaganda e publicidade tendenciosas.

De acordo com a OMS (2002), o uso racional de antibióticos é uma necessidade mundial que vem sendo alertada há algum tempo, em virtude dos sérios problemas que são gerados em decorrência do uso dos mesmos. Soares (2007) ressalta que esse uso exacerbado de antimicrobianos contribui para o aumento dos gastos de recursos públicos com a saúde, do outro lado traz prejuízos à população em geral.

É perceptível para as autoridades governamentais e para as autoridades de saúde mundial que o uso indiscriminado de antibióticos acarreta problemas sociais, econômicos e na saúde. Para a OMS a forma mais efetiva de melhorar o uso de medicamentos na atenção primária em países em desenvolvimento é a combinação de educação e supervisão dos profissionais de saúde, educação dos consumidores e garantia de adequado acesso a medicamentos de forma apropriada, contudo se uma dessas estratégias for realizada isoladamente, conseqüentemente o impacto da estratégia é limitado (WHO, 2002).

2. OBJETIVOS GERAIS

Identificar a etiologia e o perfil de resistência bacteriana a antimicrobianos de patógenos que ocasionam infecção do trato urinário em pacientes atendidos no Laboratório Central do Piauí.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar as bactérias mais frequentes isoladas nas uroculturas
- Determinar o sexo em que as infecções urinárias foram mais frequentes
- Verificar qual espécie encontrada apresentou maior perfil de resistência aos antibióticos testados
- Analisar a classe de antibióticos que apresentou maior número de resistência bacteriana.

3. METODOLOGIA

3.1. Tipo da Pesquisa

Esta pesquisa trata-se de um estudo transversal quali/quantitativo retrospectivo, onde foi analisado um banco de registros eletrônico do Laboratório Central do Piauí (LACEN) referente a etiologia e o perfil de sensibilidade bacteriana a antimicrobianos em pacientes que realizaram urocultura.

Os dados que foram analisados são armazenados no sistema GAL (Gerenciamento de Ambiente Laboratorial) do LACEN -PI, um sistema nacional que informatiza a rede nacional de Laboratórios de Saúde Pública, proporcionando o gerenciamento das rotinas, o acompanhamento das etapas para a realização dos exames. Nesse sistema são registradas informações referente aos dados pessoais dos pacientes, procedência das amostras, exames realizados e respectivos resultados.

3.2. Sujeitos da Pesquisa

Este estudo foi realizado no setor de microbiologia do Laboratório Central do Piauí, a partir dos dados registrados no sistema GAL, referente a exames de indivíduos que realizaram urocultura no LACEN – PI no período de julho de 2013 a dezembro de 2014, e que obtiveram diagnóstico conclusivo.

Como estratégia de estudo analisou-se os dados gerados a partir de registros de amostras de urinas consecutivas recebidas no laboratório durante o período de estudo. A fim de evitar a redundância de dados ou a duplicação, apenas a primeira amostra de um mesmo indivíduo foi avaliada.

Todas as amostras de urina foram inoculadas no meio Ágar Cled, Ágar MacConkey e/ou Ágar Sangue e incubadas a 37°C durante 18 a 24h. Após o crescimento bacteriano, testes de difusão em discos foram utilizados para determinar o perfil de suscetibilidade aos antibióticos amicacina, ampicilina, ampicilina/sulbactam, amoxicilina, amoxicilina/ácido clavulônico, ácido nalidixílico, cefalotina, cefazolina, ceftriaxona, cefepime, ceftazidima, ciprofloxacina, gentamicina, nitrofurantoína, norfloxacina, imipenem, meropenem e piperacilina/tazobactam, de acordo com o método de Kirby –

Bauer e do Comitê NCCLS, foi considerado significativo crescimento $\geq 10^5$ UFC/mL.

O LACEN – PI foi escolhido para o estudo por ser um Laboratório de referência, atendendo pacientes de diversas localidades e Unidades de Saúde tanto da capital Teresina, como diversas cidades do Estado.

3.3. Coleta de Dados

Os dados foram coletados em um único momento no sistema GAL do LACEN -PI, restringindo a pesquisa para resultados de Urocultura no período de julho do ano de 2013 a dezembro de 2014, que foi detectado a presença de alguma espécie de bactéria patogênica e posteriormente realizado o antibiograma.

O protocolo de realização desta pesquisa foi iniciado após a assinatura do Termo Fiel Depositário pelo representante legal do LACEN –PI e posterior autorização do Comitê de Ética em Pesquisa.

3. 4 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos nessa pesquisa todos os dados de uroculturas de pacientes tanto do sexo masculino, como do sexo feminino que realizaram urocultura no período de julho de 2013 a dezembro de 2014. Foram excluídos da pesquisa resultados de urocultura que estavam fora do período delimitado, e as uroculturas que apresentavam resultado inconclusivo, e colônias com crescimento inferior a 10^5 UFC/mL.

3.5 Aspectos éticos

O presente trabalho obedece a resolução do Conselho Nacional em Saúde de nº 466/12 que estabelece as diretrizes para pesquisa que envolve seres humanos. Portanto, foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí e aprovado com nº de protocolo 43031815.0.0000.5214.

3.6. Análises Estatísticas

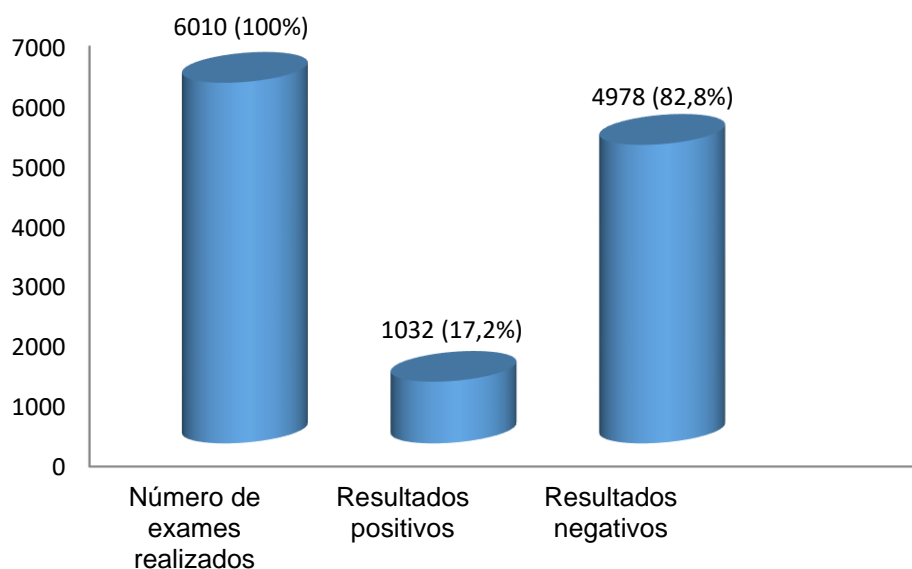
Os dados obtidos foram tabulados e analisados por meio do programa SPSS versão 10.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) e Microsoft Excel 2011. A

análise descritiva dos dados foi realizada por meio de cálculos de frequência para as variáveis quantitativas.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No período de julho de 2013 a dezembro de 2014 foram realizadas 6010 culturas no departamento de microbiologia do Laboratório Central do Piauí. Dentre estas, 1032 (17,2%) foram positivas para o crescimento de alguma espécie bacteriana (Gráfico 1).

Gráfico 1. Número de exames bacteriológicos de urinas realizados no período de julho de 2013 a dezembro de 2014 no LACEN – PI.



A frequência de uroculturas encontradas nesse estudo assemelha-se com dados encontrados por Rieger e Horta (2003) realizado no Rio Grande do Sul, e com Chaves et. al (2003) realizado no Ceará. No estudo de Soares et. al (2007), 18,3% das amostras analisadas foram positivas para infecção, no trabalho de Santos et al (2009) 20,04% das amostras apresentaram crescimento significativo para algum microrganismo. Já no estudo realizado por Karzmirczak e colaboradores (2005) entre os anos de 2003 e 2004 encontraram 23% de positividade para infecção do trato urinário nas uroculturas analisadas. Em contrapartida, outros autores na literatura apresentaram frequência de ITU em faixa de 28,7% a 75%, o que depende das características da população

estudada (KAHLMETER, 2000; NAVANEETH et al, 2002; RIBEIRO et al, 2003).

Ao analisar a procedência das amostras que foram positivas para o crescimento de microrganismos patogênicos, constatou-se que a frequência de amostras ambulatoriais (77%) foi bem maior, quando comparado com procedência de amostras hospitalares (23%), sendo que destas amostras hospitalares, (11%) foi proveniente de um Hospital especializado em atendimento Infantil (Tabela 1), o que no universo de amostra hospitalar representa (48%).

Tabela 1. Procedência das amostras de urinas com crescimento positivo de microrganismos patogênicos

Quantidade de amostras		Procedência
n	%	
796	77	Ambulatorial
123	12	Hospitalar
113	11	Hospital Infantil

n; número de amostras

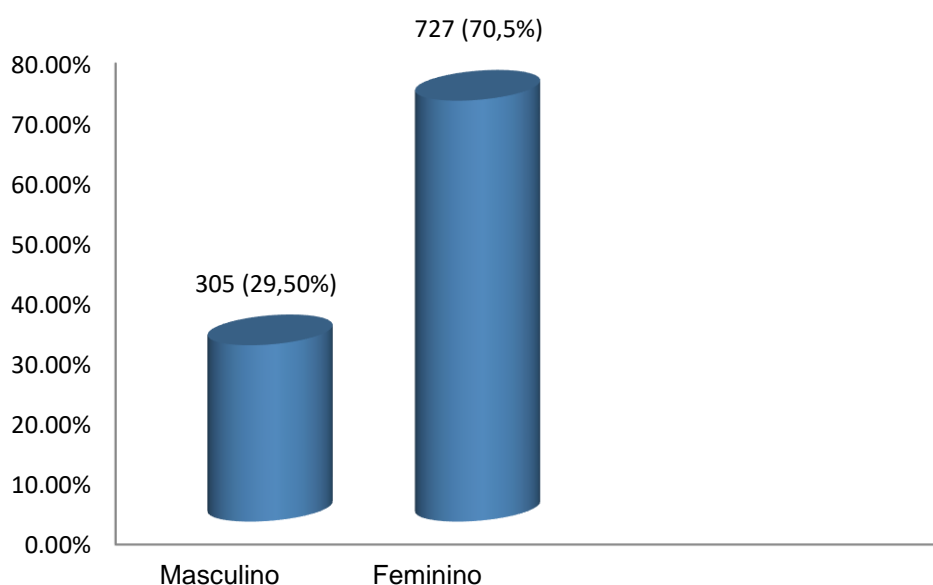
As infecções urinárias são patologias que afeta indivíduos em todas as faixas etárias, tanto em pacientes hospitalizados como oriundos da comunidade em geral (DADA-ADEGBOLA, H.O.; MUILI, K.A, 2010). A alta frequência de amostras ambulatoriais encontradas nesse estudo pode está associada a esse fator cosmopolita das infecções urinárias, aos hábitos pessoais, e provavelmente à grande quantidade de uroculturas que se realizam como controle no pós – tratamento, assim como pelo grande número de síndromes uretrais que podem apresentar uma etiologia não bacteriana (LÓPEZ et al, 2005). As ITUs hospitalares está relacionada a diferentes fatores como presença de agentes infecciosos em fômites hospitalares, e segundo relatos na literatura mais de 10% de pacientes internados são submetidos a cateterização vesical de demora, o que contribui de forma direta para aquisição de ITU. Com isso, estima-se que no mundo inteiro as ITUs associadas à cateterização vesical acometem mais de 150 milhões de pessoas (AMALARADJOU et al. 2010). Além disso, pacientes internados são potencialmente

expostos, devido a baixa imunidade, aos procedimentos cirúrgicos, transplantes, entre outras situações que os tornam mais suscetíveis (MENEZES et al, 2005).

As amostras provenientes de ambiente hospitalar nesse trabalho teve uma característica a parte, onde metade dessas amostras foram procedente de um hospital infantil, tal dado pode está associado ao fato que as infecções urinárias são as infecções mais frequentes encontradas na população pediátrica, essa epidemiologia das ITUs na infância é dependente de fatores como sexo, idade, e má formações do aparelho genito urinário (JULIANO et al, 2013).

Dos pacientes que apresentaram resultado positivo para o crescimento de algum microrganismo nas uroculturas realizadas, 727 (70,4%) eram do sexo feminino, e 305 (29,5%) pertencia ao sexo masculino (Gráfico 2).

Gráfico 2. Quantidade de pacientes por sexo que apresentou resultado positivo no exame de urocultura.



Ao analisar os dados referentes ao número de ITU por sexo, constatou-se que o sexo feminino foi mais predominante (70,4%), com relação aos indivíduos do sexo masculino (29,5%), dados estes que corroboram com os dados encontrados na literatura ao longo dos anos. No estudo de Andreu e colaboradores (2005), a frequência de mulheres com infecção urinária foi de (79,6%) e de homens (19,5%), Soares et al (2006) teve como resultado em seu estudo (86, 67%) do sexo feminino e (13, 33%) do

sexo masculino. Correia et al, (2006) relatou em seu trabalho (65,1%) eram provenientes do sexo feminino e 34,9% de indivíduos do sexo masculino. Horner et al (2006) encontrou resultados semelhantes no Rio Grande do Sul, Ireng et al., (2014) demonstrou dados que corroboram aos dados encontrados na literatura pesquisada, em um estudo realizado na República Democrática do Kongo, e Amin et al (2009) no Iran também retratou dados semelhantes.

A epidemiologia das infecções urinárias varia de acordo com idade e sexo, segundo Habib S. (2012) cerca de 5% de meninas e 2% de meninos já experimentam na infância pelo menos um episódio de infecção urinária, e a prevalência global de crianças com menos de 2 anos é de 7%. Vieira Neto (2003) também afirma que as ITUs varia de acordo com a faixa etária, e no primeiro ano de vida o sexo masculino é mais comum ocorrer uma infecção devido a um maior número de má formações congênitas. Passado esse período, as infecções urinárias passam a ser mais frequente em pessoas do sexo feminino em decorrência das condições anatômicas: a uretra é mais curta e possui uma maior proximidade com a vagina e o ânus. Aproximadamente 40 a 50% das mulheres que já manifestaram um episódio de infecção urinária, poderão apresentar ao longo da vida um ou mais novos episódio (JOHNSON, 2002). Alguns outros fatores colaboram para o aumento do risco de ITU, dentre estes estão: episódios prévios de cistite, o ato sexual, o uso de certas geleias espermicidas, o número de gestações, o diabetes e a higiene deficiente, observada com maior frequência em pessoas obesas e que vivem em condições socioeconômicas precárias (HEILBERG, 2003).

Ao analisar a frequência de bactérias nas uroculturas 18 diferentes espécies foram detectadas, verificou-se que a *E. coli* foi a bactéria mais frequente nas uroculturas 642 (62,2%), seguida por *Klebsiella spp* 193 (18,7%), *Pseudomonas aeruginosa* 48 (4,6%), *Enterobacter spp* 23 (2,2%), *Proteus spp* 19 (1,8%), *Acinetobacter* 18 (1,7%), *Staphylococcus saprophyticus* 17 (1,6%), *Morganela Morgani* 13 (1,2%), *Enterococcus faecalis* 12 (1,16%), *Enterococcus faecium* 11 (1,06%), *Pseudomonas spp* 10 (1%), *Staphylococcus aureus* 8 (0,8%), *Citrobacter sp* 6 (0,5%), *Burkholderia cepacia* 4 (0,3%), *Streptococcus agalactiae* 4 (0,3%), *Providencia sp* 2 (0,1%), *Salmonella sp* 1 (0,09%), *Serratia fonticola* 1 (0,01%) (Tabela 2).

Tabela 2. Frequência de bactérias isoladas nas uroculturas analisadas.

Bactéria	Frequência (%)
<i>E. coli</i>	62,2
<i>Klebsiella spp</i>	18,7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4,6
<i>Enterobacter spp</i>	2,2
<i>Proteus spp</i>	1,8
<i>Acinetobacter baumani</i>	1,7
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1,6
<i>Morganella morgani</i>	1,2
<i>Enterococcus faecalis</i>	1,16
<i>Enterococcus faecium</i>	1,06
<i>Pseudomonas spp</i>	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,8
<i>Citrobacter spp</i>	0,5
<i>Burkholderia</i>	0,3
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,3
<i>Providencia sp</i>	0,1
<i>Salmonella sp</i>	0,09
<i>Serratia fonticola</i>	0,01

Segundo Santos et al. (2009), a proximidade das regiões anal e genitourinária sobretudo nas mulheres favorece o acesso das enterobactérias às vias urinárias. As bactérias Gram positivas que estavam associadas foram *Staphylococcus saprophyticus* (1,6%), *Staphylococcus aureus* (0,8%), *Enterococcus faecalis* (1,16%), *Enterococcus faecium* (1,06%) e *Streptococcus agalactiae* (0,3%). Esses dados de etiologia das infecções urinárias aqui relatadas corroboram com diferentes estudos realizados no mundo inteiro. Rosen et al (2007) relataram em um estudo realizado no Hospital Universitário da Universidade de Washington, *E.coli* como o microrganismo mais frequente em ITU (81%). Em um estudo realizado em três hospitais do Irã, a *E. coli* foi relatada como o patógeno mais comum de ITU, seguida por *Pseudomonas sp*, *Enterobacter sp* e *Staphylococcus sp* (SAFFAR et al., 2008). Pires et al., (2007), em uroculturas positivas realizadas no Hospital Universitário de Brasília verificou como agente predominante a *E.coli* (62,4%), *Klebsiella sp* (6,8%), *Proteus mirabilis* (4,7%),

Pseudomonas aeruginosa (2,9%), *Proteus sp* (2,2%), e *Staphylococcus saprophyticus* (2,0%).

Dados do SENTRY (Antimicrobial Surveillance Program) demonstram que a *E.coli* é o microrganismo mais comumente isolado de ITU na América Latina com uma prevalência de 66%, seguida da *Klebsiella sp*, (7%) (ANDRADE et al., 2003).

Com relação a prevalência das infecções urinárias por cocos Gram positivos, no estudo realizado por (KAHLMETER, 2000; MURATANI; MATSUMOTO, 2004) verificou-se que o *Staphylococcus saprophyticus* foi a principal causa de ITU por cocos Gram – positivos, o que assemelha-se com o que foi encontrado nesse estudo referente as bactérias Gram – positivas. Já para Andrade et al, 2003, *Enterococcus spp* estão entre as principais causas de ITU por Gram – positivos, podendo representar até 5% das ITU dependendo do país estudado.

A etiologia das infecções urinárias pode variar de acordo com a localização geográfica, fatores ambientais, genéticos e de riscos. Observa-se que em todos os estudos citados, bem como nessa pesquisa realizada, houve uma prevalência de *E. coli* muito maior que dos outros microrganismos, isso pode ser explicado pelo fato dessa bactéria possuir adesinas que lhe confere uma maior capacidade de invadir e aderir as células da mucosa do trato urinário. A *E. coli* também possui proteínas que são consideradas fatores de virulência, as fímbrias tipo I e as fímbrias P, as quais se ligam a receptores específicos do tecido do epitélio renal (MOURA; FERNANDES, 2010).

Ao analisar o perfil de sensibilidade das bactérias Gram positivas observou-se que *Staphylococcus spp* apresentou sensibilidade a ciprofloxacina (92%), Gentamicina (88%), Norfloxacin (80%), Nitrofurantoína (65,2%), ampicilina (52%), Amoxicilina/Ácido Clavulânico (40%) e Penicilina (8%). *Streptococcus agalactiae* apresentou sensibilidade de 100% para ampicilina e penicilina. Já *Enterococcus spp* teve sensibilidade a ampicilina (86,9%), gentamicina (69,5%), teicoplanina (7%) e tigeciclina (78,2%), e demais antibióticos (Tabela 3).

Tabela 3. Perfil de sensibilidade (%) a antimicrobianos das bactérias Gram – positivas isoladas.

Antibiótico	<i>Staphylococcus spp</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Enterococcus spp</i>
Amp	52	100	87
Cipr	92	-----	30,4
Gen	88	-----	69,5
Amo/Ac.Cla	40	-----	52,2
Pen	8	100	39,1
Nor	80	-----	17,4
Teico	-----	-----	86,9
Nitro	65,2	-----	-----
Van	-----	-----	43,5
Oxa	52,8	-----	-----
Estr	-----	-----	39,1
Tige	-----	-----	78,2
Ami	48	-----	-----
Sul/Trim	68	-----	-----
Levor	52	-----	-----
Moxi	-----	-----	21,7
Amp/Sul	-----	-----	26

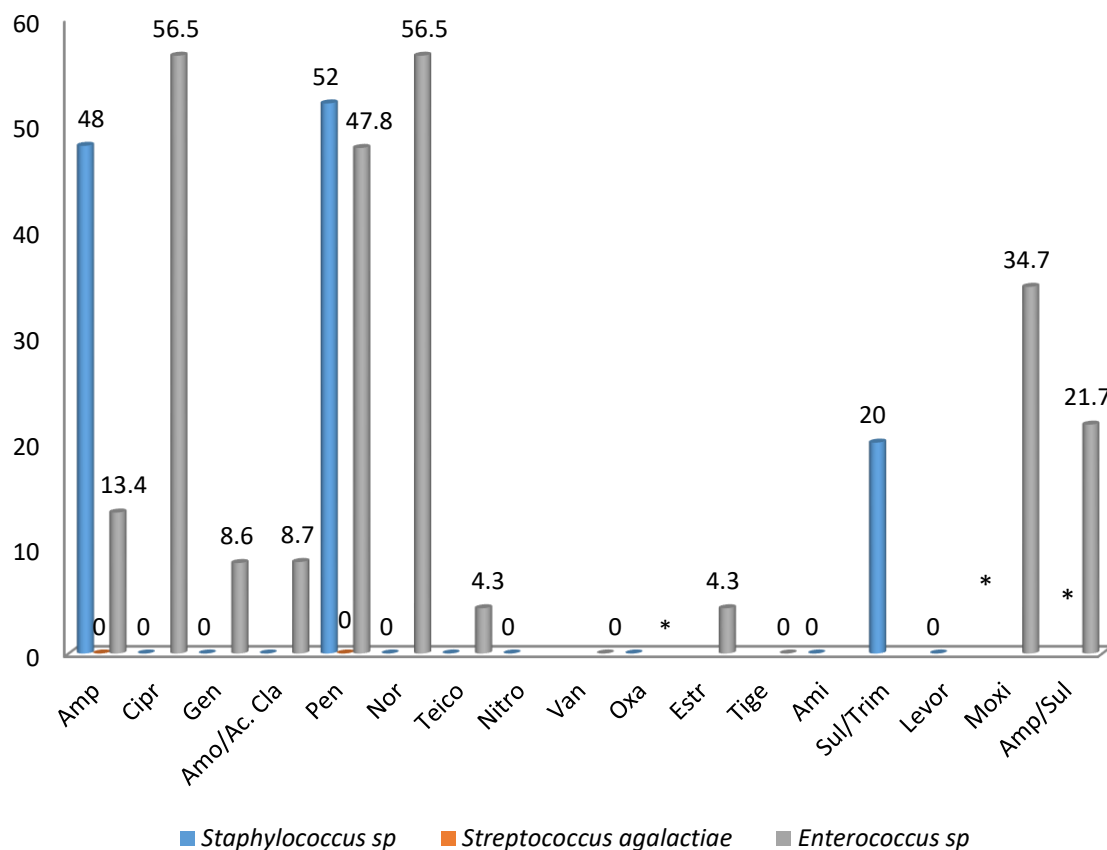
-----; não testada para o antibiótico.

Amp= ampicilina; Cipr= ciprofloxacina; Gent= gentamicina; Amo/Ac. Cla= amoxicilina / ácido clavulônico; Pen= penicilina; Nor= norfloxacina; Teico= teicoplanina; Nitro= nitrofurantoina; Van= vancomicina; Oxa= oxacilina; Estr= streptomina; Tige= tigeciclina; Ami= Amicacina; Sul/trim= Sulfametoxazol / trimetropim; Levor= Levorfloxacina; Moxi= moxifloxacina; Amp/Sul= ampicilina / sulbactam.

No que tange ao padrão de resistência das bactérias Gram positivas isoladas, *Staphylococcus spp* foi resistente para ampicilina (48%), penicilina (52%), e sulfametoxazol/trimetropim (20%). *Streptococcus agalactiae* não apresentou resistência a nenhum antibiótico. *Enterococcus spp* foi resistente a ciprofloxacina (56,5%), penicilina (47,8%), norfloxacina (56,5%), moxifloxacina

(34,7%), ampicilina/ sulbactam (21,7%), amoxicilina/acido clavulônico (8,7%) (Gráfico 3).

Gráfico 3. Perfil de resistência em (%) das bactérias Gram positivas isoladas aos antibióticos testados.



* não testada para o antibiótico.

Amp= ampicilina; Cipr= ciprofloxacina; Gent= gentamicina; Amo/Ac. Cla= amoxicilina / ácido clavulônico; Pen= penicilina; Nor= norfloxacina; Teico= teicoplanina; Nitro= nitrofurantoina; Van= vancomicina; Oxa= oxacilina; Str= streptomicina; Tige= tigeciclina; Ami= Amicacina; Sul/trim= Sulfametoxazol / trimetropim; Levor= Levorfloxacina; Moxi= moxifloxacina; Amp/Sul= ampicilina / sulbactam.

O perfil de sensibilidade das bactérias isoladas a cada antibiótico a partir do seu halo de inibição foi avaliado conforme determina o CLSI/NCCLS.

Em um estudo realizado por Horner et al (2006), *S. aureus* e *S. saprophyticus* foram sensíveis a norfloxacina, levorfloxacina e ciprofloxacina, já no estudo de Villar et al., (2014) a suscetibilidade de *Staphylococcus spp* foi alta para sulfametoxazol/trimetropim e nitrofurantorína. Em contrapartida,

Rochido e colaboradores (2013) relataram que *Staphylococcus spp* apresentou resistência de apenas 7,6% ao uso de Ampicilina e sensibilidade de 100% a amoxicilina/ ácido clavulânico, sulfametoxazol/trimetropim e tetraciclina. Resultados bem próximos foram descritos por Braios et al. (2009), onde verificou-se uma resistência de 5,7 % a amoxicilina/ácido clavulônico e a sulfametoxazol/ trimetropim.

De acordo com Jancel (2002), mesmo com uma alta concentração urinária, amoxicilina e ampicilina não são recomendados para a terapêutica de infecção urinária, por conta da resistência e da alta recorrência, quando comparados a outros agentes. Esta resistência pode ser justificada pela produção de β -lactamase e por alterações nas proteínas de ligações das penicilinas das bactérias. A resistência a sulfametoxazol/trimetropim citada pode está associada ao fato de ser um antibiótico mais antigo, muito utilizado em infecções, e provavelmente de uma maneira indiscriminada e aleatória com a automedicação (MENEZES et al., 2001).

A sensibilidade verificada para *Streptococcus agalactiae* foi 100% para os antibióticos testados, ampicilina e penicilina, Shenkel et al (2014) encontrou sensibilidade de 93% a ampicilina em um estudo realizado no sul do Brasil. No trabalho de Pereira e Bordignon (2013), foi relatado sensibilidade de 100% para amoxicilina, amoxicilina/ácido clavulânico, ampicilina, aztreonam, cefalexina, ciprofloxacina, levofloxacina, penicilina e 50% para sulfametoxazol/trimetropim. A maioria das cepas de *Streptococcus agalactiae* são uniformemente sensível a penicilina, entretanto, há descrições na literatura de cepas não suscetíveis isoladas de pacientes com infecções graves, que apresentaram insucesso no tratamento. Com isto, tais resultados enfatizam a necessidade de realizar testes quantitativos nos casos duvidosos (LIN et al, 2000; ANDREWS et al., 2000; LOPARDO et al, 2003).

Enterococcus sp está dentre as bactérias Gram – positivas que foram frequentes nesse estudo, apresentou sensibilidade a Ampicilina (87%), Gentamicina (69,5%), Teicoplanina (86,9%), Tigeciclina (78,2%), Vancomicina (43,5%). E foi resistente a ciprofloxacina e norfloxacina (56,5%), penicilina (47,8%), e moxifloxacina (34,7%). Dados estes que corroboram com os dados encontrados por Horner et al. (2005), que relatou sensibilidade a ampicilina (92%), vancomicina (99%), e resistência a norfloxacina (36%), ciprofloxacina

(36%). Em contrapartida, em outro estudo realizado pelo mesmo autor em 2006, houve relatos de achados distintos, onde *Enterococcus sp* apresentou sensibilidade de (66,7%) frente a norfloxacin, (98,6%) a levofloxacin e (62,5%) a ciprofloxacina. O gênero *Enterococcus* tem emergido como um dos mais importantes hospitalares do mundo inteiro, a frequência de isolamento vem aumentando cada vez mais, e paralelo a esse aumento da incidência têm-se observado rápida elevação de cepas resistentes aos antimicrobianos de uso corriqueiro (HORNER et al., 2005)

As cepas das bactérias Gram negativas isoladas com maior frequência serão apresentadas o perfil de sensibilidade e de resistência, as demais devido à frequência mínima e não apresentar significância estatística não será relatado o perfil de suscetibilidade. O perfil de sensibilidade exibidos pelos patógenos Gram – negativos encontrados nesse estudo encontram – se descritos na Tabela 4.

Tabela 4. Perfil de sensibilidade (%) a antimicrobianos das bactérias Gram – negativas isoladas.

Antibiótico	<i>Enterobacter spp</i>	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella spp</i>	<i>Proteus spp</i>
Nali/Ac	60,8	38,5	34,7	42,1
Ami	78,2	63,5	69,4	47,3
Am/Ac.Cl	8,6	63	42,4	57,8
Amp	0	-----	24	68,4
Amp/Sul	-----	25,3	19,6	-----
Cefe	39,1	23,8	19,6	15,7
Cefa	4,3	35,8	19,1	42,1
Ceftx	30,4	16,3	5,6	15,7
Cipr	47,8	50,4	43	73,6
Gen	47,8	41,2	37,3	63,1
Nitr	26	65,5	5,6	21
Mer	65,2	-----	-----	21
Imp	13,8	-----	37,8	-----
Sul/Tri	39,1	32	38,3	36,8
Cefz	-----	26,7	-----	15,7
Ceftaz	-----	18	12,4	15,7

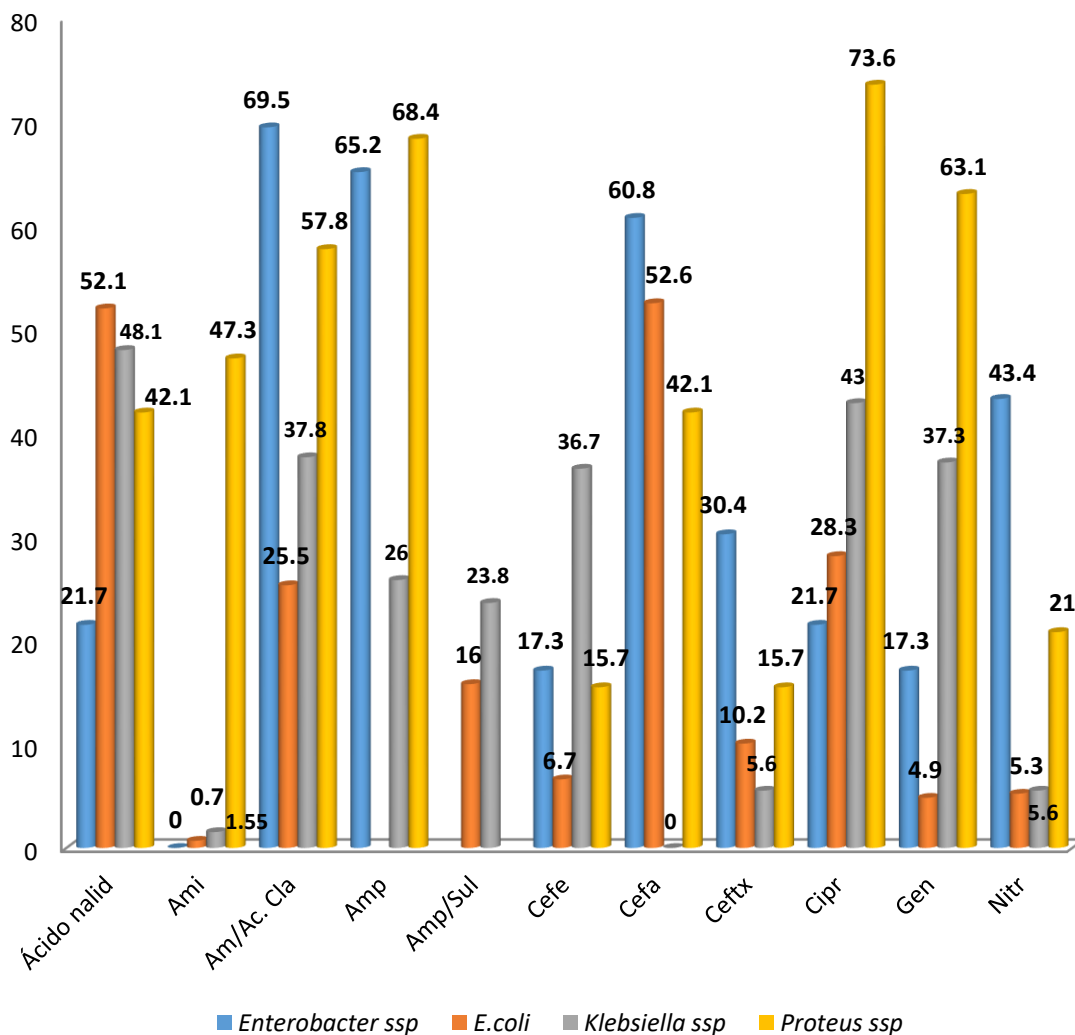
-----; não testada para o antibiótico.

Nali/Ac= ácido nalidixico ; Ami= Amicacina; Am/Ac.Cla= amoxicilina / ácido clavulônico; Amp= Ampicilina; Amp/Sul= ampicilina / sulbactam; Cefe= Cefepime; Cefa= Cefalotina; Ceftx= ceftriaxona; Cipr= ciprofloxacina; Gent= gentamicina; Nitr= nitrofurantoina; Meropenem; Imp= Imipenem; Sul/Tri= Sulfametoxazol / trimetopim; Cefz= cefazolina; Ceftaz= ceftazidima.

O padrão de resistência apresentado pelas bactérias Gram negativas versou da seguinte forma: *Enterobacter spp* teve resistência considerável a amoxicilina/ácido clavulônico (69,5%), a ampicilina (65,2%), a cefalotina (60,8%), a nitrofurantoína (43,4%) e ceftriaxona (30,4%); *E. coli*, a ácido nalidixico (52,1%), a cefalotina (52, 6%), a ciprofloxacina (28,3%), a amoxicilina/ácido clavulônico (25,5%) e ampicilina/sulbactam (16%); *Klebsiella spp*, a ácido nalidixico (48,1%), a amoxicilina/ácido clavulônico (37,8%), a

cefepime (36,7%), a gentamicina (37,3%), a ampicilina (26%), a ampicilina/sulbactam (23,8%); E *Proteus spp*, a gentamicina (63,1%), a ciprofloxacina (73,6%), a ampicilina (68,4%), a amoxicilina/ácido clavulônico (57,8%), a amicacina (47,3%) e ácido nalídixico (42,1%) (Gráfico 4).

Gráfico 4. Perfil de resistência (%) das bactérias Gram positivas isoladas aos antibióticos testados.



Nali/Ac= ácido nalidixico ; Ami= Amicacina; Am/Ac.Cla= amoxicilina / ácido clavulônico; Amp= Ampicilina; Amp/Sul= ampicilina / sulbactam; Cefe= Cefepime; Cefa= Cefalotina; Ceftx= ceftriaxona; Cipr= ciprofloxacina; Gent= gentamicina; Nitr= nitrofurantoina; Meropenem; Imp= Imipenem; Sul/Tri= Sulfametoxazol / trimetropim; Cefz= cefazolina; Ceftaz= ceftazidima.

As enterobactérias normalmente são as bactérias mais isoladas em uroculturas. No referido estudo será discutido o perfil de sensibilidade das enterobactérias que foram mais frequentes, *Enterobacter spp*, *E. coli*, *Klebsiella spp*, e *Proteus spp*. Soares et al. (2006), descreveu resistência de *Enterobacter spp* a ampicilina de 50%. Ireng et. al, (2014) relatou sensibilidade a amicacina de 69, 6%, tais dados são semelhantes com os dados aqui relatados, tendo em vista que *Enterobacter spp* possui resistência intrínseca a ampicilina e expressa constantemente ESBL associado a outros mecanismos de resistência. A prevalência de *Enterobacter spp* em infecções tem aumentado, sobretudo em hospitais devido a introdução de antibióticos de amplo espectro como cefalosporinas e carbapenems na terapêutica, como consequência possibilita o surgimento de cepas resistentes a antibióticos de última escolha o que dificulta o sucesso da terapia antimicrobiana (ANASTASY et al., 2013).

O perfil de sensibilidade da *E. coli* demonstrou dados importantes. Verificou-se sensibilidade a amicacina e amoxicila/ácido clavulânico (63,5%) e (63%) respectivamente, e nitrofurantoína (65,5%). No que tange ao perfil de resistência averiguou - se: ácido nalidixico (52,1%), cefalotina (52, 6%), Sulfametoxazol/trimetropim (54%), ciprofloxacina (28,3%). Santos (2009) detectou índices de resistência de 55% frente a norfloxacina, 20,8% a ampicilina, 30,5% a nitrofurantoína e ácido nalidixico. Andrade et al. (2003), também detectou índices semelhantes de resistência, ampicilina 53,8%, ciprofloxacina 22,6%, 40,4% sulfametoxazol/trimetropim. Echeverri e colaboradores (2014) relataram que *E. coli* apresentou resistência de 18% a nitrofurantoína, 43% a sulfametoxazol/trimetropim e 47,6% a ampicilina/sulbactam.

Taxas crescentes de resistência a sulfametoxazol/trimetropim têm sido relatadas em diversos países, especialmente na América Latina, onde esses elevados índices podem ser o reflexo do uso indiscriminado desse antimicrobiano, tendo em vista que o mesmo foi amplamente utilizado devido ao baixo custo e boa eficácia para o tratamento de infecções urinárias (GUPTA, 2001). Dados semelhantes têm sido encontrados em diferentes áreas nos Estados Unidos onde a identificação de isolados de *E.coli* com as mesmas

características genéticas apresenta resistência a sulfametoxazol/trimetropim (MANGES et al, 2001).

Os antimicrobianos sulfametoxazol/trimetropim, ciprofloxacina, cefalosporinas, penicilinas, e nitrofurantoína são os antibióticos mais utilizados no tratamento das ITUs adquiridas na comunidade, entretanto, a terapêutica têm se tornado cada vez mais difícil devido ao aumento da resistência aos beta-lactâmicos e sulfametoxazol/trimetropim. Como consequência as fluoroquinolonas têm sido utilizada como primeira escolha no tratamento empírico, demonstrando que há evidências do aumento do uso de fluoroquinolonas, como ciprofloxacina está associada à resistência a esta classe de antimicrobianos (DREWS, 2005).

Oliveira e Nogueira (2011) relataram alta porcentagem de resistência de *E. coli* aos antimicrobianos ciprofloxacina, levofloxacina e norfloxacina, pertencentes ao grupo das quinolonas. Dados que corroboram com o perfil de resistência da *E. coli* encontrados nesse estudo. Essa resistência a quinolonas pode ser atribuída a sua utilização massiva e indiscriminada na prática clínica. Esse dado é preocupante para a saúde pública e uma das causas de morbidade e mortalidade em pacientes hospitalizados. No Estado do Piauí é amplamente utilizado na prática clínica, contudo, dada a alta resistência destes microrganismos frente às quinolonas a sua utilização como terapêutica antibiótica de primeira escolha no tratamento de ITU deve ser revista.

No que tange ao perfil de sensibilidade detectado no referido estudo, *Klebsiella* apresentou sensibilidade a amicacina (69,4%), amoxicilina/ácido clavulânico (42,4%), ciprofloxacina (43%), imipenem (37,8%), e gentamicina (37,3%). Já a resistência observada foi de (48,%) a ácido nalidixico, (45%) a sulfametoxazol/trimetropim, ciprofloxacina (31%), cefepime (36,7%). Os dados aqui encontrados aproximam – se dos resultados relatados por Araújo e Queiroz (2012), que demonstraram resistência de *Klebsiella spp* em 100% a ampicilina e cefepime, também as quinolonas ciprofloxacina (85,7%) e levofloxacina (83,3%). Apresentaram boa sensibilidade a amicacina, gentamicina, imipenem e norfloxacina.

As fluoroquinolonas, os β -lactâmicos e a nitrofurantoína, são os antimicrobianos mais utilizados na terapia de UTI. No entanto, pesquisas sobre resistência bacteriana têm demonstrado que sulfametoxazol/trimetropim não é

mais considerado eficiente no tratamento de UTI, devido suas taxas de resistência estarem acima de 50% (MAGUINÃ – VARGAS et. al, 2006). Alguns estudos recomendam que um antimicrobiano deva apresentar uma taxa de resistência inferior a 20% para que seja utilizado na terapêutica de ITU (NABER, 2000).

Há controvérsias no que diz respeito à indicação de antibióticos de melhor escolha para tratamento de infecção urinária, alguns autores recomendam as fluoroquinolonas como agentes de primeira escolha, já que mostram maior eficiência do que sulfametoxazol/trimetopim. Entretanto, outra corrente de estudo argumenta que o uso destes antibióticos deve ser diminuído, uma vez que a resistência dos agentes microbianos a eles tem aumentado cada vez mais (SHIGUEMURA, 2008). De acordo com Vieira et. al (2007), a prática do uso destes antibióticos no Brasil se estende não somente ao uso hospitalar, mas também ao uso ambulatorial da ITU, dessa forma, o uso se torna indiscriminado, uma vez que esses antibióticos são receitados como tratamento ambulatorial da ITU e se mostram eficientes, sua administração aumenta em grande escala devido ao hábito de automedicação e a facilidade de compra desse tipo medicamento no Brasil.

Com relação ao perfil de sensibilidade de *Proteus spp*, verificou-se que o mesmo foi sensível a ciprofloxacina (73,6%), a gentamicina (63,1%), ampicilina (68,4%) e amoxicilina/ácido clavulânico (57,8%). No que diz respeito a resistência detectou-se (36,8%) a ácido nalidixico, (26,3%) a cefalotina, (31,5%) a sulfametoxazol/trimetopil e (47,3%) a cefazolina. Orozco et al. (2010) verificou resistência em baixa porcentagem frente as cefalosporinas de primeira e segunda geração. Em contrapartida, Kibret e Abera (2014) em um estudo realizado na Etiópia, relatou resistência de *Proteus spp* a amoxicilina, eritromicina e tetraciclina, e resultados semelhantes de sensibilidade a gentamicina e ciprofloxacina.

O perfil de resistência a antimicrobianos pode variar entre países, tendo em vista que as leis que regem o uso e prescrição de antibióticos são diferentes, assim como os fatores geográficos podem influenciar nos mecanismos de resistência bacteriana.

As bactérias não fermentadoras *Pseudomonas spp* e *Acinetobacter baumani* apresentaram o seguinte perfil de sensibilidade respectivamente: amicacina (61,1%) e (91,3%), ampicilina/sulbactam (44,4%) e (0%), cefetriaxona (27,7%) e (18,9%), cefepime (50%) e (27,5%), ciprofloxacina (22,2%) e (43,1%), gentamicina (61,1%) e (60,3%), meropenem (72,2%) e (70,6%) , imipenem (66,6%) e (60,3%), piperaciclina/tazobactam (38,8%) e (34,4%), e polimixina B (33,3%) e (70,6%) (Tabela 5).

Tabela 5. Perfil de sensibilidade (%) a antibióticos de *Pseudomonas spp* e *Acinetobacter baumani*.

Antibiótico	<i>Acinetobacter baumani</i>	<i>Pseudomonas spp</i>
Ami	61,1	91,3
Amp	0	0
Amp/Sul	44,4	0
Ceftx	27,7	18,9
Cefe	50	27,5
Cipr	22,2	43,1
Cefta	5,5	-----
Gent	61,1	60,3
Mer	72,2	70,6
Imi	66,6	60,3
Sulf/Trim	5,5	-----
Pipe/Taz	38,8	34,4
Azetr	-----	12
Amo/Ac. Cla	-----	0
Poli B	33,3	70,6

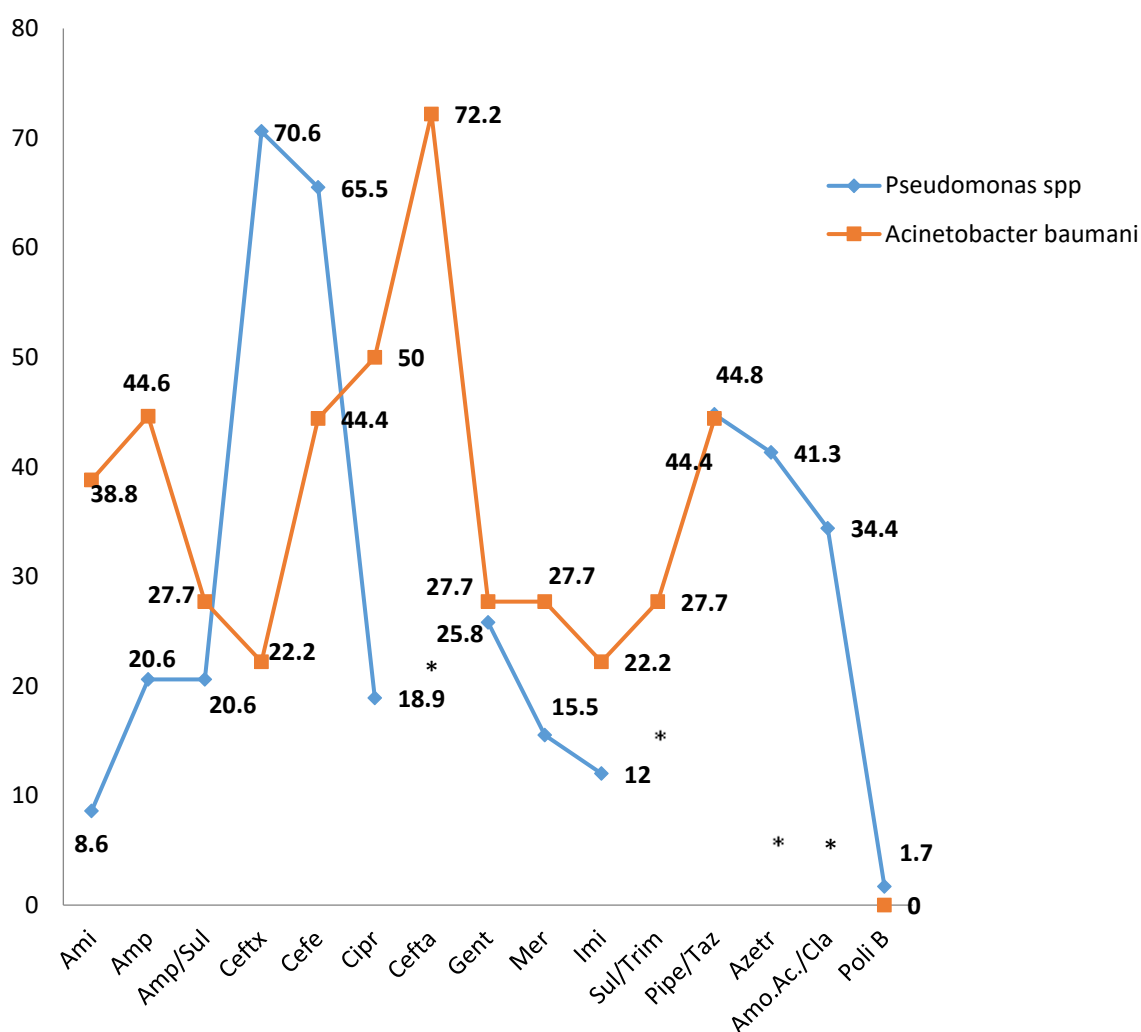
-----; não testada para o antibiótico.

Ami=Amicacina; Amp= Ampicilina; Amp/Sul= ampicilina/ sulbactam; Cefta= ceftazidima; Cefe= Cefepime; Cirpo= ciprofloxacina; Ceftx= ceftriaxona; Gent= gentamicina; Mer= Meropenem;

Imi= Imipenem; Sul/Trim= Sulfametoxazol / trimetropim; Pipe/Taz= Piperaciclina/Tazobactam; Azetr= Azetreonam; Amo/Ac. Cla= amoxicilina / ácido clavulônico; Poli B= Polimixina B.

O padrão de resistência de *Pseudomonas spp* diferiu do padrão apresentado por *Acinetobacter baumani*. Enquanto, *Acinetobacter baumani* foi resistente a ampicilina, ciprofloxacina, cefalotina, ácido nalidixico, cefoxitina, sulfametoxazol/trimetropim, cefuroxima e nitrofurantoína. *Pseudomonas spp* mostrou um padrão de resistência diferente conforme apresentado no gráfico 5.

Gráfico 5. Perfil de resistência em (%) das bactérias não fermentadoras *Pseudomonas spp* e *Acinetobacter baumani* aos antibióticos testados.



*; não testada para o antibiótico.

Ami=Amicacina; Amp= Ampicilina; Amp/Sul= ampicilina/ sulbactam; Cefta= ceftazidima; Cefe= Cefepime; Cipr= ciprofloxacina; Ceftx= ceftriaxona; Gent= gentamicina; Mer= Meropenem;

Imi= Imipenem; Sul/Trim= Sulfametoxazol / trimetropim; Pipe/Taz= Piperaciclina/Tazobactam; Azetr= Azetreonam; Amo/Ac. Cla= amoxicilina / ácido clavulônico; Poli B= Polimixina B.

As bactérias não fermentadoras *Pseudomonas spp* e *Acinetobacter baumani* apresentaram o seguinte perfil de sensibilidade respectivamente: amicacina (61,1%) e (91,3%), ampicilina/sulbactam (44,4%) e (0%), cefetrixona (27,7%) e (18,9%), cefepime (50%) e (27,5%), ciprofloxacina (22,2%) e (43,1%), gentamicina (61,1%) e (60,3%), meropenem (72,2%) e (70,6%) , imipenem (66,6%) e (60,3%), piperaciclina/tazobactam (38,8%) e (34,4%), e polimixina B (33,3%) e (70,6%)

Quanto a resistência de *Acinetobacter baumani* e *Pseudomonas spp* verificou-se que (50%) a ciprofloxacina, (72,2%) a cefetrixona, (44,4%) a piperaciclina/tazobactam, cefepime e ampicilina, (38,8%) a amicacina e (27,7%) a meropenem, para *Acinetobacter baumani* . Já a resistência apresentada por *Pseudomonas spp* foi de (70,6%) a cefetrixona, (65,5%) a cefepime, (44,8%) a piperaciclina/tazobactam, e (41,3%) a azetreonam. Resultados semelhantes sobre resistência bacteriana de *Acinetobacter baumani* foram relatados por Gusatti e colaboradores (2009), onde houve sensibilidade a piperaciclina/tazobactam e resistência a amicacina, azetreonam, cefepime, ciprofloxacina e gentamicina. Horner e colaboradores (2005) demonstraram sensibilidade de *Pseudomonas spp* a norfloxacina (70%), a ciprofloxacina (76,6%), a sulfametoxazol/trimetropim (7,8%).

Acinetobacter baumani é um gênero que esteve exposto por muito tempo a organismos produtores de antimicrobianos no solo, devido sua natureza saprófita e por pressão seletiva, isso pode justificar sua capacidade de desenvolver resistência aos antimicrobianos de forma rápida. Muitos são os mecanismos de resistência e algumas cepas acumulam diversos deles, tornando-se multirresistentes como, por exemplo, a produção de betalactamases, redução de permeabilidade da membrana externa, entre outros fatores (POIREL, 2006). A crescente utilização de carbapenêmicos no ambiente hospitalar nos últimos anos em decorrência da maior prevalência de bacilos Gram - negativos resistentes a cefalosporinas de espectro ampliado pode ocasionar aumento de resistência a esses agentes. Tal cenário é preocupante, pois as opções terapêuticas acabam sendo limitadas.

Segundo Neves (2011), *Pseudomonas spp* pode apresentar resistência natural ou adquirida a um grande número de antibióticos utilizado na prática clínica, devido ao intercâmbio de material genético que ocorre de forma natural intra ou interespecies entre os bacilos Gram-negativos. Estudos epidemiológicos direcionados a pacientes hospitalizados avaliaram que *Pseudomonas spp* foi o terceiro patógeno mais frequente com 30,2% de resistência a imipenem (SADER, 2001). Como a frequência de *Pseudomonas* resistente aos carbapenêmicos tem aumentado significativamente, o atual prognóstico das infecções por bactérias multirresistentes muitas vezes é desfavorável, o que pode restringir as alternativas terapêuticas com fármacos considerados inadequados devido a alta toxicidade (FURTADO, 2007).

No Brasil o acesso aos antimicrobianos era bastante facilitado com sua venda livre, o que pode ter contribuído de forma direta para o aumento da resistência bacteriana ao longo dos anos, no entanto, a partir da regulamentação da ANVISA que obriga a dispensação de antimicrobianos mediante prescrição médica e retenção e registro pela farmácia dispensadora, racionalizou de forma significativa o uso deste pela população. Porém, somente ao longo do tempo poderá se observar os resultados dessa medida. Considerando que a maioria do seu uso ocorre na comunidade, os estudos para conhecimento da realidade local são de extrema relevância (BERQUÓ et al., 2004).

Braios et al (2009), indica que há uma necessidade de repetição de trabalhos ao longo do tempo sobre agentes causadores de ITU e o perfil de sensibilidade, pois poderão demonstrar possíveis modificações tanto na prevalência, quanto no padrão de resistência e assim fornecer subsídios para reorientar a terapêutica antimicrobiana regional.

O estudo do predomínio da microbiota patogênica e o monitoramento do perfil de suscetibilidade em uma determinada região podem auxiliar clínicos e farmacêuticos, no acompanhamento terapêutico e na orientação dos pacientes. Portanto, trabalhos com este garantirão ao longo do tempo, a segurança na utilização de antimicrobianos diante de casos de ITU, e trarão importante resultados e contribuição para o desenvolvimento de ações de planejamento e intervenção na saúde regional (BAIL, 2006).

5. CONCLUSÕES

Diante dos aspectos apresentados, conclui-se que nossos resultados estão de acordo com outros relatos na literatura com relação ao sexo de predomínio e aos agentes causadores das ITUs. No entanto, difere no que tange ao perfil de resistência relatado por trabalhos realizados em outras regiões.

A bactéria mais frequente encontrada nas uroculturas analisadas foi a *E. coli*, e o sexo feminino apresentou maior índice de infecção urinária.

A *E. coli* mostrou-se resistente a multi - drogas como sulfametoxazol/ trimetropim, e poucas culturas forma resistentes a ciprofloxacina. Dado este de extrema relevância, visto que a ciprofloxacina é uma fluoroquinolona amplamente utilizada para infecções do trato urinário no Estado do Piauí.

Contudo, nossa pesquisa traz uma contribuição para a comunidade médica na tomada de decisão para a melhor terapêutica medicamentosa frente a uma ITU, assim como para a população em geral por fornecer informações importantes a cerca dos patógenos causadores de ITU e perfil de suscetibilidade aos antibióticos em Teresina. Pois, o monitoramento da resistência e o estudo do perfil de sensibilidade de bactérias patogênicas em um determinada região podem evitar o erro terapêutico, o desfecho desfavorável da doença, e o desenvolvimento de multi - resistência bacteriana pelo uso indiscriminado de antibióticos.

REFERÊNCIAS

ABBO A; NAVON -Venezia S; HAMMER - Muntz O; KRICHALI T, SIEGMAN - Igra Y; CARMELI Y. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. **Emerging Infectious Diseases** 11:22-29, 2005.

ALLEN , David M; HARTMAN, BARRY J. *Acinetobacter* Species. Em Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice of infectious Diseases. 6° ed. New York: **Churchill Livingstone**, Cap 219: 2632 – 36, 2005.

AMARALADJOU M AR; NARAYANAN A, BASKARAN AS, Venkitanarayanan 2010. Antibiofilm Effect of Trans-Cinnamaldehyde Uropathogenic *Escherichia coli*. **Journal of Urology** 184: 358-363.

AMIN , Mansour; MEHDINEJAD; POURDANGCHI. Study of bacteria isolated from urinary tract infections and determination of their susceptibility to antibiotics. **Jundishapur Journal of Microbiology**; 2(3): 118 – 123, 2009.

ANASTAY, M.; LAGIER,E.; BLANC ,V.,and CHARDON,H.(2013).Epidémiologie des bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) chez les entérobactéries dans un hôpital du sud de la France,1997-2007. **Pathol.Biol.** 61, 38–43.doi: 10.1016/j.patbio.2012.03.001.

ANDRADE, S.S.; JONES, R.N.; GALES, A.C.; SADER, H. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Latin American medical centres: 5 year report of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001). **J Antimicrob Chemother.** 52: 140-141. 2003.

ANDREU, Antonia et al. Etiología y sensibilidad a los antimicrobianos de los uropatógenos causantes de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad. Estudio nacional multicêntrico. **Enferm Infecc Microbiol Clin**; 23, (1): 4-9, 2005.

ANDREWS, J. I.; DIEKMA, D. J.; HUNTER, S. K.; RHOMBERG P R.; PFALLER M A.; JONES , R N. and DOERN G V. 2000. Group B streptococcol causing neonatal bloodstream infection: antimicrobial susceptibility and serotyping results from SENTRY centers in the Western Hemisphere **Am J Obstet Gynecol**, 183(4): 859 – 862.

ANDRIOLO A. **Guia de Medicina Ambulatória e Hospitalar**. 1ª.ed. São Paulo: Manole, 2005.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Padronização dos Testes de Sensibilidade a Antimicrobianos por Disco – difusão: Norma Aprovada - Oitava edição. vol 23, n 1. Brasília, 2005.

AQUINO, D. S. Por que o uso racional de medicamentos deve ser uma prioridade? **Ciência & Saúde Coletiva**, [s.l.], v. 13, p. 733-736, 2008.

ARAUJO, Karine Lima; QUEIROZ, Alexandre Cavalcante. 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**. 20102;30(1): 7 – 12.

BAIL L; ITO CAS; ESMERINO LA. Infecção do trato urinário: comparação entre o perfil de susceptibilidade e a terapia empírica com antimicrobianos. **RBAC**, 38(1): 51-56, 2006.

BARTOSZEWICZ M, RYGIEL A (2006) Biofilm jako podstawowy mechanizm zakazenia miejsca operowanego-metody prewencji w leczeniu miejscowym. **Chir Pol** 8:171-178.

BERQUÓ LS; BARROS AJD; LIMA RC; BERTOLDI AD. Utilização de antimicrobianos em uma população urbana. **Rev Saúde Pública** 2004; 38(2): 239-46.

BOSI, C., DAVIN -Regli, A., BORNET C.; MALLÉA, M., PAGÉS, J. M., and Bollet, C. (1999). Most Enterobacter aerogenes strains in France belong to a prevalent clone. **J. Clin. Microbiol.** 37, 2165–2169.

BRAIOS, A et al. Infecções do trato urinário em pacientes não hospitalizados: etiologia e padrão de resistência aos antimicrobianos. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, 45(6). 2009.

BROOKS s GF, BUTEL JS, MORSE AS. **Microbiologia Médica**. 21ª edição. Guanabara Koneman Editora, Rio de Janeiro, 2000.

CASTRO MS, PILGER D, FERREIRA MBC, KOPPITKE L. Trends in antimicrobial utilization in a university hospital, 1990-1996. **Revista de Saúde Pública**. 36:553-558,2002.

CASSETTARI, V. C.; STRABELLI, T.; MEDEIROS, E. A. S. Staphylococcus aureus bacteremia: what is the impact of oxacillin resistance on mortality?. **Braz J Infect Dis**, v. 9, n. 1, p. 70-6, 2005.

CAVALCANTI, S.et. al. Prevalence of Staphylococcus aureus introduced into intensive care units of a university hospital. **Braz J Infect Dis**, v. 9, n. 1, p. 5663, 2005.

CHAVES JM; MOREIRA AA; CUNHA FA; CARVALHO MJP; MENEZES EA. Perfil de resistência e sensibilidade dos antimicrobianos utilizados em infecções urinárias no Hospital de Referência São Lucas da cidade de Crateús- Ceará. **Revista Brasileira de Análises Clínicas** 35(supl): 38B, 2003.

CHEVALIER, J.; MULFINGER, C., GARNOTEL, E.; NICOLAS , P., DAVIN - Réglé, A., and PAGÉS , J. M. (2008). Identification and evolution of drug efflux pump in clinical Enterobacter aerogenes strains isolated in 1995 and 2003. **PLoS ONE** 3:e3203. doi: 10.1371/journal.pone.0003203.

CHUANG ON, SCHLIEVERT PM, WELLS CL, MANIAS DA, Tripp TJ 2009. Multiple functional domains of Enterococcus faecalis aggregation substance Asc10 contribute to endocarditis virulence. **Infect Immun** 77: 539-548.

CLOETE I TE. Resistance mechanisms of bacteria to antimicrobial compounds. **Int Biodeter Biodegradation**. 2003;51(4):277-82.

CORREA LA, CANALINI AF, MATHEUS WE. Etiologia das Infecções do Trato Urinário. Consenso Brasileiro de Infecções Urinárias – Sociedade Brasileira de Urologia. **International Braz J Urol** 2007; 29 (Suppl. 3): 7 – 10.

CORREIA, Carlos et.al. ETIOLOGIA DAS INFECÇÕES TRACTO URINÁRIO e sua Susceptibilidade aos Antimicrobianos. **Acta Med Port**. 20: 543 – 549, 2007.

DADA-ADEGBOLA, H.O.; MUILI, K.A. Antibiotic susceptibility pattern of urinary tract pathogens in Ibadan, **Nigeria**. **Afr. J. Med. Med. Sci.** v.39, n.3, p. 173-9, 2010.

DIJKSHOOM L, NEMEC A, SEIFERT H. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. **Nat Rev Microbiol.** 2007;5(12):939-51.

DOYLE, J. S.; BUISING, K. L.; THURSKY, K. A.; WORTH, L. J.; RICHARDS, M. J. Epidemiology of infections acquired in intensive care units. **Semin. Respir. Crit. Care Med.** v. 32, n. 2, p. 115-138, 2011.

DREWS, S J. POUTANEN, S; MAZZULI T.; MCGEER, A.J; SARABIA, A; PONG-PORTER, S.; RZAYEV, Y.; WILLEY, B.; GREEN, K.; LOW, D.E. Decreased prevalence of virulence factors among ciprofloxacin-resistant uropathogenic *Escherichia coli* isolates. **Journal of Clinical Microbiology**, vol. 43. p.4218-4220, 2005.

ECCHEVERRI, Catalina Velez; HIGUITA, Lina Maria Serna; SERRANO, Ana Katherina; GARCIA, Carolina Ochoa; ROSAS, Luisa Rojas; BEDOYA, Ana Maria. Resistance profile for pathogens causing urinary tract infection in a pediatric population, and antibiotic treatment response at a University Hospital, 2010 – 2011. *Colombia medica*; 45(1): 39 – 44, 03/2014.

FIGUEIREDO-MENDES, C. M. et al. *Pseudomonas aeruginosa* clonal dissemination in Brazilian intensive care units. **Enferm Infec Microbiol Clin**, v. 23, n. 7, p. 402-5, 2005.

FIHN SD. Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. **N Engl J Med** 2003; 349:259-66.

FILHO, Jarbas Roriz –; VILAR, Fernando C.; MOTA, Letícia M.; LEAL, Christiane L; PISI, Paula C. B. Urinary tract infection. **Medicina (Ribeirão Preto)** 2010;43(2): 118-25.

FINER, G.; Landau D. Pathogenesis of urinary tract infections with normal female anatomy. **Lancet Infect Dis** 2004; 4(10): 631- 5.

FOXMAN B; BARLOW R; D'Arcy H; GILLESPIE B, SOBEL JD (2000) Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs. **Ann Epidem** 10: 509–515.

FORMAN B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. **Am J Med** 2002;113(Suppl):S5-13.

FURTADO, Guilherme Henrique Campos , et al. Incidence of vancomycin – resistant Enterococcus at a university hospital in Brazil. **Rev Saúde Pública**, 2005; 39(1): 41 -6.

FURTADO, G. H. *et al.* Intravenous polymyxin B for the treatment of nosocomial pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. **Int J Antimicrob Agents**, v. 30, n. 4, p. 315-9, 2007.

GALES, AC; SADER HS; JONES RN, SENTRY Participants Group (Latin America). Urinary tract infections trends in Latin American hospitals: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997 – 2000). **Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases** 44: 289 – 299, 2002.

GHADA D; SUZUKI Y; YAMAMOTO T; SUZUMORI N; TAKASHI S; WAKIMOTO Y, et al. An Approach for Detection of Escherichia coli by the PCR technique. **J Nagoya Med**. 2007;**49**:17–25.

GILBERT P; MCBAIN AJ. Biofilms: their impact on health and their recalcitrance toward biocides. **Am J Infect Control**. 2001;**29**(4):252-

GOODMAN e GILMAN: **As bases farmacológicas da terapêutica**. 11 ed. Interamerica do Brasil. Rio de Janeiro, 2006

GOOSSENS. Causal link confirmed between antibiotic use and resistance. **Lancet** 2007;**369**:442-3,482-90.

GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. S.; PUPO, M. T. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Química Nova**, [s.l.], v. 33, n. 3, p. 667-679, 2010.

GUPTA, K.; SAHM, D.F.; MAYFIELD, D.; STAMM, W.E. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause communityacquired urinary tract infections in women: a nationwide analysis. **Clin Infect Dis**. 33: 89-94. 2001.

GUSATTI, Carolina de Souza et al. Resistência a β -lactâmicos em Acinetobacter spp isolados de efluentes hospitalar no sul do Brasil. **Rev. Bras. Soc. Bras. de Medicina Tropical**. 42(2):183 – 187, 2009.

HABIB. Highlights for management of a childwith a urinary tract infection. **Int J Pediatr**. 2012; 2012: 1–6.

HEAD KA. Natural approaches to prevention and treatment of infections of the lower urinary tract. **Altern Med Rev.** 2008; 13: 227-44.

HEILBERG I P; SCHOR N. Abordagem, Diagnóstico e Terapêutica na Infecção do Trato Urinário – (ITU). **Rev da Assoc. Méd. Bras.** 2003; 49(1).

HORNER, Rosmarl et. al. Suscetibilidade antimicrobiana entre amostras de Enterococcus isoladas no Hospital Universitário de Santa Maria. **J. Bras. Patol. Med. Lab.** vol.41, n 6. Rio de Janeiro, 2005.

HORNER, Rosmari et. al. Prevalência de microrganismos em infecções do trato urinário de pacientes atendidos no Hospital Universitário de Santa Maria. **RBAC.** vol.38 (3): 147 – 150, 2006.

HOPKINS WJ. HEISEY DM. UEHLING DT. A comparative study of major histocompatibility complex and red blood cells antigen phenotypes as risk factors for recurrent urinary tract infections in women . **J infect Dis**, 1998: 177: 1296 – 301.

IRENGE, M Leonid; KABEGO Landry; VANDENBERG Olivier; CHIRIMWANI Raphael B; GALA Jean – Luc. Antimicrobialresistance in urinary isolates from inpatient sandout patient sat a tertiary care hospital in South Kivu Province (DemocraticRepublicof Kongo). **BMC Research Notes.** 2014, 7:374.

JAMES, Ellison MY. ROBERTS R. TOPLEY N. Mucosal immunity in urinary tract: changes in sIgA. FSC and total IgA with age and urinary tract infection. **Clin Nephrol** 1997; 48: 69 – 78.

JANCEL T, Dudas V. Management of uncomplicated urinary tract infections. **Western Journal Medicine** 176:51-55, 2002.

JASMINE BLL; GUY HN. **Urinary tract infection.** Medicine. 8th ed. 2007;35:423-8.

JAWETZ, MELNICK & ADELBERG. **Microbiologia Médica:** Um livro médico lange/ Geo F. Brooks [et. al]. 24 ed. Rio de Janeiro. Editora McGraw-Hill Interamericana do Brasil Ltda. 2009.

JOHNSON JR; MANGES AR; O'BRYAN TT; RILEY, LW. A disseminated multidrug – resistant clonal group of uropathogenic *Escherichia coli* in pielonephritis. **Lancet** 2002; 359: 2249 – 51.

JULIANO,T.M.; STEPHANY ,H.A.; CLAYTON, D.B.; THOMAS,J.C.; POPE, J.C.T.; ADAMS, M.C. et al.(2013).Incidence of abnormal imaging and recurrent pyelonephritis after first febrile urinary tract infection in children 2 to 24 months old. **J.Urol.** 190,1505–1510.doi:10.1016/j.juro.2013.01.049.

KACHROO BB. Association between antibiotic resistance and the expression of Dr adhesin among uropathogenic *Escherichia coli*. **Chemotherapy** 47: 97-103, 2001.

KAHLMETER G. The ECO-SENS Project: a prospective, multinational, multicentre epidemiological survey of the prevalence and anti microbial susceptibility of urinary tract pathogens – interim report. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy** 46 (supl I): 15-22, 2000.

KAPER JB; NATARO JP, MOBLEY HL. Pathogenic *Escherichia coli*. **Nature Reviews Microbiology** 2: 123-140, 2004.

KARLOWSKY JÁ; LAGACÉ-Wiens PR; SIMNER PJ, et al. Antimicrobial resistance in urinary tract pathogens in Canada from 2007 to 2009: CAMWARD surveillance study. **Antimicrob Agents Chemother.** 2011;55(7):3169-75.

KASHEF, Djavid GE; SHAHBAZI S. Antimicrobial susceptibility patterns of community acquired uropathogens in Tehran, Iran. **J Infect Dev Ctries** 2010; 4: 202-206.

KAUER, Nirmaljit. et al. Urinary Tract Infection: Aetiology and Antimicrobial Resistance Pattern in Infants From A Tertiary Care Hospital in Northern India. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, 2014, oct, v8(10): DC01 – DC03.

KARZMIRCZAK, A.F.H.G.; GOULART, L.S. Caracterização das Infecções do Trato Urinário Diagnosticadas no Município de Guarani das Missões–RS. **RBAC**, vol. 37(4): 205-207. 2005.

KIBRET Mulugeta; ABERA Bayeh. Prevalence and antibiogram of bacterial isolates urinary tract infections at Dessie Health Research Laboratory, Ethiopia. **AsianPac. Journal Trop Biomed** 2014; 4(2) : 164-168.

KOCH. V. H.; ZUCCOLOTTO, S. M. C.. Infecções do trato urinário: em busca de evidências. **J. Pediatr.**.. vol. 79 (1), 2003.

KONEMAM EW; ALLEN SD; JANDA WM; SCHRECKENBERGER, PC. **Diagnóstico Microbiológico**. 50 edição. MEDSI Editora, Rio de Janeiro, 2001.

KONTIOKARI T; LAITINEN J; JARVI L; POKKA T; SUNDQVIST T; UHARI M; Dietary Factors Protecting Women from Urinary Tract Infection. **Am J Clin Nutr** 2003, 77: 600- 604.

KOFF WJ, FONSECA CEC, MATTOS Djr. Fisiopatologia da Infecção do Trato Urinário. Consenso Brasileiro sobre Infecções Urinárias – Sociedade Brasileira de Urologia. **International Braz J Urol** 2004; 29 (Supl. 3): 11 – 14.

KROEGER KM; CARVILLR KS; ABRAHAM LJ. The – 308 tumor necrosis factor alpha promoter polymorphism affects transcription. **Mol Immunol** 1997; 34: 391 – 9.

KUBOYAMA, Rogerio Hakio. Epidemiologia molecular e fatores associados à letalidade da infecções em corrente sanguínea por *Enterobacter cloacae* em recém nascidos internados na unidade de terapia intensiva neonatal - CAISM/ UNICAMP. 2002. Dissertação de Mestrado. UNICAMP, Campinas, 2002.

LAPCHIK, M. Uso de antimicrobianos em pacientes urológicos. In: MANRIQUE, E. I.; MANGINI, C. (Org.). **Melhorando o uso de antimicrobianos em hospitais**. São Paulo: Associação Paulista de Estudos de Infecção Hospitalar, 2002, p. 39-42.3.

LAWRENSEN RA; LOGIE JW. Antibiotic failure in the treatment of urinary tract infections in young women. **J Antimicrob Chemother** 2001; 48:895-901.

LIN F Y C; AZIMI P H; WEISMAN L E; PHILIPS III J B; REGAN J.; CLARK P.; RHOADS G G.; CLEMENS J.; TROENDLE J. PRATT E.; BENNER R. A. and GILL V. 2000. Antibiotic Susceptibility profiles for group B streptococci isolated from neonates. 1995 – 1998. **Clin Infect Dis**, 31: 76 – 79.

LINCOPAN, N.; TRABULSI, L. R. *Pseudomonas aeruginosa*. In: TRABULSI, L. R.; ALTERTHUM, F. **Microbiologia**. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2008. p. 369-81.

LINDENSTRAU AG; PAVLOVIC M; BRINGMANN A; BEHR J; EHRMANN MA, VOGEL RF 2011. Comparison of genotypic and phenotypic cluster analyses of virulence determinants and possible role of CRISPR elements towards their incidence in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. **Syst Appl Microbiol** 34: 553-560.

LIVERMORE, D. M. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? **Clin Infect Dis**, v. 34, n. 5, p. 634-40, 2002.

LIN Y T; WANG FD; CHAN YJ; FU YC; FUNG CP. Clinical and microbiological characteristics of tigecycline non-susceptible *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in Taiwan. **BMC Infect Dis** 2014; 14: 1, doi: 10.1186/1471-2334-14-1.

LOPARDO H A. ; VIDAL, JERIC P, CENTRON D. PAGANINI H.; FACKLAM R R and ELLIOTT J. 2003. Six-month multicenter study on invasive infections due to group B streptococci in Argentina. **J. Clin Microbiol**, 41(10): 4688 – 4694.

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

LÓPEZ FC, ALVAREZ F, GORDILLO RM, GONZÁLEZ A, ROMÁN M. Microorganismos aislados de muestras de orina procedentes de la comunidad padrón de sensibilidad en un período de 12 años. **Rev Esp Quimioterapia** 2005;18:159-167.

LUCHESSI AD; MARÇAL BF; ARAÚJO GF; ULIANA LZ; ROCHA MRG; PINTO TJA. Monitoração de propaganda e publicidade de medicamentos: Âmbito de São Paulo. **Rev Bras Cienc Farm** 2005; 41:345-349.

MAGUINÃ Vargas C; UGARTE-Gil C; MONTIEL M. Uso adecuado y racional de los antibióticos. **Acta Med Per**. [periódico on-line]. 2006, 23(1):15-20. Disponível Acesso em 10 de agosto de 2015 em: <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v23n1/a04v23n1.pdf>.

MANGES AR; JOHNSON JR; FOXMAN B, Riley LW. Widespread distribution of urinary tract infections caused amultidrug – resistant *Escherichia coli* clonal group. The **New England Journal of Medicine**, 2001: 345(14): 1007 – 13.

MARAGAKIS, L.; PERL, T., 2008. Acinetobacter baumannii: Epidemiology, Antimicrobial Resistance, and Treatment Options. **Clinical Infectious Diseases**, (46),p.1254–1263.

MARRA AR. **Análise dos fatores de risco relacionados à letalidade das infecções da corrente sanguínea hospitalares por Klebsiella pneumoniae**. São Paulo; 2002 [Dissertação: Mestrado-Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina].

MARTÍNEZ J; MARTÍNEZ L; ROSENBLUETH M; SILVA J; MARTINEZ R. How are genes sequence analyses modifying bacterial taxonomy. **Intern Microbiol** 2004; 7: 261 8.

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 Med Port** 23: 641-646, 2010.

MASSON P; MATHESON S; WEBSTER AC and CRAIGER JC. Metaanalyses in Prevention and Treatment of Urinary Tract Infections. **Infect Dis Clin North Am**. 2009; 23: 355-85.

MENEZES EA; ARAÚJO GN; LOPES HM; COSTA EP; NASCIMENTO IRO; CUNHA, FA. Perfil de Susceptibilidade a Norfloxacin e ao Sulfazotrim no tratamento de Infecções Urinárias causadas por *Escherichia coli* no Laboratório de Análises Clínicas de Esquadrão de Saúde da Base Aérea de Fortaleza. **NewsLab** ano IX 49:150-156, 2001.

MENEZES EA; CARNEIRO HM; CUNHA FA; OLIVEIRA IRN; ÂNGELO MRF; SALVIANO MNC 2005. Frequência de microrganismos causadores de infecções urinárias hospitalares em pacientes do Hospital Geral de Fortaleza. **Rev Bras Anal Clín** 37: 243-246.

MEZZATESTA, M. L.; GONA, F.; and STEFANI, S. (2012). Enterobacter cloacae complex: clinical impact and emerging antibiotic resistance. **Future Microbiol**. 7, 887–902. doi: 10.2217/fmb.12.61.

MICHELIM, Lessandra. **ABORDAGEM BIOTECNOLÓGICA EM Proteus Mirabilis**. 2008. 93 f. Tese de Doutorado. Universidade de Caxias do Sul. Caxias do Sul, 2008.

MILLER LG; TANG AW. Treatment of uncomplicated urinary tract infection in the era of increasing antimicrobial resistance. **Mayo Clin Proc** 2004;79 (8): 1048-54.

MINEN, M. T. et al. A survey of knowledge, attitudes, and beliefs of medical students concerning antimicrobial use and resistance. **Microbial Drug Resistance**, [s.l.], v. 16, n. 4, 2010.

MOHAMMAD M; MAHDY ZA; OMAR J; MAAN N; JAMIL MA. Laboratory aspects of asymptomatic bacteriuria in pregnancy. **Southeast Asian J Trop Med Public Health** 2002; 33:575-80.

MOREIRA MAA; COSTA FS; NOGUEIRA NAP. Bacteriúria assintomática em gestantes atendidas no Centro de Saúde Ambulatorial Abdominal Machado (CESA-AM) em Crateús, CE. **Revista Brasileira de Análises Clínicas** 35(supl): 41B, 2003.

MOURA, L. B.; FERNANDES, M. G. A incidência de infecções urinárias causadas por *E. coli*. **Revista Olhar Científico, Ariquemes**, v. 1, n. 2, p. 411-426, ago./dez. 2010.

MURRAY, Patrick R; KEN S. Rosenthal, Michael A. Pfaller. **Microbiologia médica** – 7 ed – Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

MURATANI, T.; MATSUMOTO, T.; Bacterial resistance to antimicrobials in urinary isolates. **Int J Antimicrob Agents** (Supp.): S28-S31, 2004.

NABER K. Treatment options for acute uncomplicated cystitis in adults. **J Antimicrob Chemother**. [periódico on-line]. 2000 [acesso 11 agosto 2015];46:23-7. Disponível em: http://jac.oxfordjournals.org/cgi/reprint/46/suppl_1/23?view=long&pmid=10969048.

National Committee for Clinical Laboratory Standards [NCCLS]. Approved standard M2-A6: **Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests**. 6th ed. Wayne, Pa; 1997.

(NCCLS. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard— Eighth Edition. NCCLS document M2-A8 [ISBN 1-56238-485-6]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2003.)

NATIONAL, Committee of Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility tests. Eleventh informational supplement M100-S15. NCCLS. Wayne, PA. 2005.

NAVANEETH BV; BELWADI S; SUGANTHI N. Urinary pathogens resistance to common antibiotics: a retrospective analysis. **Tropical Doctor** 32:20-22, 2002.

NEVES, Patrícia R et al. Pseudomonas aeruginosa multirresistente: um problema endêmico no Brasil. **J. Bras. Patol Med Lab.** v 47, n. 4, p. 409-420, 2011.

NICOLE LE. Urinary tract pathogens in complicated infection in elderly. **J InfecDis** 183 (Suppl): S5-8, 2001.

OLIVEIRA, Fagna de Amorim; NOGUEIRA, Keite da Silva. Resistência a fluororquinolonas em Escherichia Coli isoladas em culturas de urina. **RBAC.** vol. 43(2): 152-154, 2011.

OMOREGIE R; EREBOR JO; AHONKHAI I; ISOBOR JO; OGEFERE, HO. Observed changes in the prevalence of uropathogens in Benin City, Nigeria. *NZJ Med Lab Sci.* 2008;62:29-31. Omoregie R, Eghafona NO. Urinary tract infection among asymptomatic HIV patients in Benin City, Nigeria. **Br J Biomed Sci.** 2009;66:190-93.

OPLUSTIL, CP; ZOCCOLI CM; TOBOUTI NR; SINTO, SI
2000. **Procedimentos básicos em microbiologia clínica.** São Paulo: Sarvier, p. 169.

_____. **Procedimentos básicos em microbiologia clínica.** 2ª ed. São Paulo: Sarvier Editora; 2004.

ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD. Red de Vigilancia a los antibióticos em lãs Americas enfrenta su uso excesivo e inapropiado, 2001.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS). **Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales.** Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS sobre medicamentos. Ginebra: OMS; 2002.

ORTEGA LG; ARCH O; PÉREZ – CANOSA C; LUPIÓN C; GONZÁLEZ C; RODRÍGUEZ –BANO J 2011. Control measures for Acinetobacter baumannii: a survey of spanish hospitals. **Enferm Infect Microbiol Clin** 29(1): 36-38.

OROZCO, Raimundo Castro et al. Patrones de resistencia antimicrobiana a uropatógenos gram negativos aislados de pacientes ambulatorios y hospitalizados Cartagena, 2005 – 2008. **Rev. salud pública**. 12 (6): 1010 – 1019, 2010.

PATRICK, G. L. **An introduction to medical chemistry**. 6. ed. Oxford University Press: New York, p. 154-204, 2009.

PEARSON, M.M, et al. Complete genome sequence of uropathogenic *Proteus mirabilis*, a master of both adherence and motility. **J Bacteriol**. 2008, 190: 4027- 4037.

PEREIRA, Anne Caroline; BORDIGNON, Jardel C. Infecção Urinária em Gestantes: Perfil de Sensibilidade dos Agentes Etiológicos de Gestantes Atendidas pelo SUS na cidade de Palmas – PR.**RBAC**. vol 43(2): 096-099,2011.

PEREZ F; HUJER AM; HUJER KM; DECKER BK; RATHER PN; BONOMO RA 2007. Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 51: 3471-3484.

PIRES, MCS; FROTA KS; MARTINS Junior PO; CORREIRA AF; ESCALANTE JJC; SILVEIRA CA 2007. Prevalência e suscetibilidades bacterianas das infecções comunitárias do trato urinário, em Hospital Universitário de Brasília, no período de 2001 a 2005. **Rev Soc Bra Med Trop** 40: 643-647.

POIREL L, Nordman P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumani*, mechanisms and epidemiology . **Clinical Microbiology and Infection** 2006, 12: 826-36.

POIRELL L., Naas T., Nordmann P. Diversity, epidemiology, and genetics of class D betalactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010. Jan; 54(1): 24-38.

POLETTI, K.Q.; REIS, C. Suscetibilidade antimicrobiana de uropatógenos em pacientes ambulatoriais na Cidade de Goiânia, GO. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop**. v.38, n.5, p. 416-20, 2005.

REGLI, Anne Davin; PAGÉS, Jean Marie. *Enterobacter aerogenes* and *Enterobacter cloacae*; versatile bacterial pathogens confronting antibiotic treatment. **Frontiers in Microbiology**, v6, 392. May, 2015.

RIBEIRO AS; COSTA AM; SOTO FS; SILVA MQ; SILVA RP. Estudo e prevalência de bactérias isoladas em urinoculturas de pacientes ambulatoriais. **Revista Brasileira de Análises Clínicas** 35(supl):33B, 2003.

RIEGER A; HORTA JA. Prevalência de patógenos bacterianos e perfil de sensibilidade aos antimicrobianos em uroculturas de amostras comunitárias **Revista Brasileira de Análises Clínicas** 35(supl): 37B, 2003.

ROCHIDO, Aline Ferreira et al. Perfil de microrganismos causadores de infecções do trato urinário em pacientes atendidos em um laboratório de análises clínicas na cidade de Pirapora, MG. **EFDerportes**: 18; 182. Buenos Aires, 2013.

RODRIGUES, Carla Elenuska Fernandes Barbosa; COSTA, Ana Paula Ferreira; SARMENTO, Ayane Cristine Alves; QUEIROZ, Maria de Lourdes de; RODRIGUES, Marcos Adriano Gomes; OLIVEIRA, Ruth Leya Fonseca de. Perfil Epidemiológico das Infecções Urinárias Diagnosticadas em Pacientes no Laboratório Escola da Universidade Potiguar, Natal, **RN.Newslab**. ed 119. 2013.

ROSEN DA; HOOTON TM; STAMM WE; HUMPHREY PA; HULTGREN SJ 2007. Detection of Intracellular Bacterial Communities in Human Urinary Tract Infection. **PLoS Med** 4: 329.

RUBIN, R.H; TOLKOFF-RUBIN, N.E.; COTRAN, R.S.. Urinary tract infection: pyelonephritis, and reflux nephropathy, in Brenner & Rector's The Kidney, 6. ed. edited by Brenner BM, Philadelphia, WB Saunders, p. 1449-1506, 2000.

SAFFAR, MJ, Enayti AA, Abdolla IA, Razai MS, Saffar H 2008. Antibacterial susceptibility of uropathogens in 3 hospitais, Sari Islamic Republico f Iran, 2002-2003. **East Mediterr Health J**. 14: 556-563.

SANTOS, Roberto Chirist Vianna; KLEIN, Djeines Roni; DUARTE, Maria. Prevalence and resistance profile of micro-organisms in urinary tract infections diagnosed in patients clinics in Santa Maria, Rio Grande do Sul. **Rev Bras. Anal Clin**, vol,41(4): 311-314, 2009.

SADER, H. S. *et al*. Pathogen frequency and resistance patterns in Brazilian hospitals: summary of results from three years of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. **Braz J Infect Dis**, v. 5, n. 4, p. 200-14, 2001.

SCHENKEL, Daniela Fraguas et al. Prevalência de uropatógenos e sensibilidade antimicrobiana em uroculturas de gestantes do Sul do Brasil. Ver. Bras. Ginecol. Obstet. vol.36, n3. Rio de Janeiro, 2014.

SEIJA, Verônica et al. Factores asociados al desarrollo de infección urinaria de origen comunitario causada por *Escherichia coli* resistente a fluoroquinolonas. **Rev Chilena Infectol** 2014, 31(4) 400 – 405.

SHIGEMURA K; ARAKAWA S; NAKANO Y; TANAKA K; FUJISAWA M. Significance of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in urinary tract infections. **Jpn J Infect Dis**. 61:226-28, 2008

SOARES, Leandro Antonio; NISHI , Catalina Yumi Masuda; WAGNER, HAMILTON Lima. Isolation of bacteria causing urinary tract infection and their antibiotic resistance profile. **Rev Bras Med Fam e Com**. V2 n°6. Jul/set. Rio de Janeiro, 2006.

SOARES JCRS; CAMARGO KR. A autonomia do paciente no processo terapêutico como valor para a saúde. **Interface Comunic Saúde Educ** 2007; 11(2):65-78

SOBEL JD; KAYE D. Urinary tract infections. In: MANDELL GL, BENNETT JE; DOLIN R, editors. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7th ed. vol. 1. Philadelphia, USA: **Churchill Livingstone Elsevier publication**; 2010. p. 958-72.

SODERHALL M. The importance of *Escherichia coli* fimbriae in Urinary tract infection. Thesis: Department of Nephrology, Karolinska Hospital, Stockholm Sweden, 2001.

SOUTO CAV, Dias BS. Infecção do Trato Urinário por fungo. **Intern Braz. Journ of Urol**. 2003; 29(3):. 56-9.

SPERLLBERG B; GUIDOS R; GILBERT D; BRADLEY J; BOUCHER HW, SCHELD WM; BARTLETT JG, EDWARDS J Jr, Infectious Diseases Society of America: The epidemic of antibiotic resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. **Clin Infect Dis** 2008, 46:155–64.

STRUVE, Carsten; ROE, Chandler C; STEGGER, Marc; STAHLHUT t, Steen G; HANSEN, Dennis S et al. (2015) **mBio** vol. 6 (4) p. e00630-15.

THEODROS G. Bacterial pathogens implicated in causing urinary tract infection (UTI) and their antimicrobial susceptibility pattern in Ethiopia. **Revista CENIC. Ciencias Biológicas** 2010; 41: 1-6.

TIBA MR; YANO T, Leite Dda S. Genotypic characterization of virulence factors in *Escherichia coli* strains from patients with cystitis. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**. 2008;**50**(5):255–60.

TORTORA GJ; FUNKE BR; CASEa CL. **Doenças Microbianas dos Sistemas Urinário e reprodutor**. In:____. Microbiologia. Tradução Roberta Marchiori Martins. 8.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. p. 741-745.

TRABULSI, Luiz Richard, Ed; Alterthum. **Microbiologia**. 5 ed. São Paulo: Atheneu, 2008.

VALIQUETTE L. Urinary tract infections in women. **Can J Urol** 2001;8:6-12.

VERONESI. **Infecção Urinária**. In:____. Tratado de Infectologia. 4 ed. São Paulo: Atheneu, 2009. 2 v. p. 2211 – 2219.

VIEIRA NETO, OM. **Infecção do Trato Urinário**. Med. 2003; 36. 365-9.

VIEIRA J; SARAIVA R; MENDONÇA L; FERNANDES V; PINTO M; VIEIRA A. Suscetibilidade antimicrobiana de bactérias isoladas de infecções do trato urinário de pacientes atendidos no Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza, Belém-PA. **Rev Bras Anal Clin**. 39(2):119-21, 2007.

VILLAR, Hugo E et al. Frequency and antibiotic susceptibility patterns of urinary pathogens in male outpatients in Argentina. **Journal Infect Dev Ctries** 2014, 8(6) 699-704.

VILLARI P; CRISPINO M; SALVADORI A; SCARCELLA A. Molecular epidemiology of an outbreak of *Serratia marcescens* in a neonatal intensive care unit. **Infect Control Hosp Epidemiol**. 2001 Oct;22(10): 630-4.

WANNMACHER L. Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: uma guerra perdida? **Uso Racional de Medicamentos** 2004; 1(4):1-6.

WAKIN, Hanna Rima H. et al. Epidemiology and characteristics of urinary tract infections in children and adolescents. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**. 20 May 2015.

WEBER DJ; RUTALA WA; SICKBERT-BENNETT EE.2007. Outbreaks associated with contaminated antiseptics and disinfectants. **Antimicrob Agents Chemother** 51:4217–4224. doi:10.1128/AAC.00138-07.

WEICHHART T; HAIDINGER M; HORL, WH; SAEMAN MD. Current concepts of molecular defence mechanisms operative during urinary tract infection. **Eur J Clin Invest** 2008; 38: 29-38.

Wise R. Antimicrobial resistance: priorities for action. **J. Antimicrob. Chemother**, Apr 2002; 49: 585 - 586.

World Health Organization (WHO). Global strategy for containment of antimicrobial resistance (2002). Anti infective drug resistance surveillance and containment. Disponível em:
<http://www.who.int/drugresistance/en/>

World Health Organization (WHO). Containing antimicrobial resistance. WHO Policy Perspectives on Medicines No.10, Geneva, April 2005.

WRIGHT SW; Wrenn KD; Hayenes ML: Trimetropim – sulofametroxazole resistance Among urinary coliforms isolates. **J Gen Intern Med** 14(10): 606-9,1999.