

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA

Ângela Barbosa de Souza

**PERFIL DE RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS DE UROPATÓGENOS  
RECUPERADOS DE PACIENTES BRASILEIROS COM INFECÇÕES DO TRATO  
URINÁRIO ADQUIRIDAS NA COMUNIDADE**

Belo Horizonte  
2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA

Ângela Barbosa de Souza

**PERFIL DE RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS DE UROPATÓGENOS  
RECUPERADOS DE PACIENTES BRASILEIROS COM INFECÇÕES DO TRATO  
URINÁRIO ADQUIRIDAS NA COMUNIDADE**

Monografia apresentada como  
requisito parcial para obtenção de  
título de Especialista em  
Microbiologia.

Orientador: Dra. Regina Maria Nardi Drummond  
Co-orientador: Magna Cristina Paiva

Belo Horizonte  
2013

## Dedicatória

Dedico aos meus pais, esposo Anderson, minha irmã Adriana e a todas as pessoas que me apoiaram na execução desta monografia, pelo incentivo e carinho.

## AGRADECIMENTOS

A todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho, fica expressa aqui a minha gratidão especialmente.

Primeiramente a Deus, por ter me dado força, coragem e determinação para pegar a estrada toda semana de Janaúba a Belo Horizonte para realizar o curso de especialista em Microbiologia pela UFMG.

À professora Dra. Regina Maria Nardi Drummond, pela orientação, pelos momentos de aprendizado e apoio em todos os momentos necessários.

À minha Co-orientadora Magna Cristina Paiva, pela paciência e dedicação durante o desenvolvimento desse trabalho, confiança e pelo aprendizado proporcionado.

Ao meu querido marido Anderson Costa, pela paciência, compreensão e palavras de carinho, que me destes nos momentos de ansiedade e até mesmo tristeza, quando ficávamos alguns dias longes um do outro por conta da especialização.

À minha irmã Adriana que me acolhestes de braços abertos todos os finais de semana em sua casa, pelas palavras de incentivo e confiança e todos os gestos de carinho.

Aos meus pais, pela educação que me deram e por me apoiarem nas minhas escolhas, sempre me desejando o melhor.

Aos meus irmãos, que de alguma forma contribuíram para essa conquista.

Aos meus colegas de classe, principalmente as minhas amigas a Daniele, Luciene, Marcela e Silvana, pela rica troca de experiências.

Aos professores e funcionários da Universidade Federal de Minas Gerais. Agradeço em especial a toda a equipe docente do curso de Especialização em Microbiologia, que aperfeiçou meu conhecimento na área e que também acrescentou informações importantes ao longo do ano. Aos funcionários, pela atenção e paciência em relação à documentação e cópias.

A todos que, de alguma forma contribuíram para esta construção.

## RESUMO

A infecção do trato urinário (ITU) adquirida na comunidade é uma das doenças mais comuns na prática clínica, acometendo tanto crianças como adultos. O sucesso terapêutico e a redução da incidência de recidivas dependem da eficácia do tratamento, que deve ser iniciado precocemente. O objetivo geral desse trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica sobre ITU adquirida na comunidade em diferentes regiões do Brasil, com ênfase na avaliação da etiologia bacteriana e do perfil de resistência a antimicrobianos. Utilizou-se a metodologia de revisão bibliográfica da literatura, tendo como referência os anos de 2002 a 2012, empregando-se os seguintes descritores: infecções do trato urinário, resistência de uropatógenos a antimicrobianos, ITU adquirida na comunidade e hospitalar, prevalência de uropatógenos. A pesquisa foi realizada nas bases de dados Pubmed, Lilacs, Medline, Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials (Ann-clinmicrob) e Portal Capes; livros de Microbiologia, protocolos estabelecidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e Ministério de Saúde (MS), dentre outros. A análise dos dados obtidos por diferentes autores em todas as regiões estudadas mostrou que o agente etiológico mais prevalente na ITU adquirida na comunidade foi *Escherichia coli* seguido por *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* e *Enterobacter* spp. Entre as bactérias Gram positivas, *Staphylococcus saprophyticus* foi o mais prevalente. Os perfis de resistência aos antimicrobianos de primeira escolha utilizados na terapêutica da ITU apresentaram diferenças de acordo com a espécie avaliada. *E. coli* apresentou uma taxa de resistência mais elevada a ampicilina (49,4%), sulfametoxazol-trimetoprim (40,35%) e tetraciclina (29,8%), enquanto que em *K. pneumoniae* foram observadas expressivas taxas de resistência a ampicilina (96,9%), nitrofurantoína (28,6%), sulfametoxazol-trimetoprima (28,3%) tetraciclina (27,7%), e ácido nalidíxico (27,5%). Os isolados de *P. mirabilis* foram resistentes a tetraciclina (97,8%), nitrofurantoína (76,52%), ampicilina (42,63%) e sulfametoxazol-trimetoprima (37,65%). Faz-se necessário alertar à Vigilância Sanitária e a comunidade médica quanto às taxas de resistência aos antimicrobianos, uma vez que são preocupantes os dados encontrados no presente trabalho.

Palavras-chave: Etiologia, Infecção do trato urinário, Resistência bacteriana, Terapêutica antimicrobiana.

## ABSTRACT

A urinary tract infection (UTI) is a community-acquired disease more common in clinical practice, affecting both children and adults. Therapeutic success and reduced incidence of relapse depend on the effectiveness of the treatment to be initiated early. The general objective of this study was to review the literature on community-acquired UTI in different regions of Brazil, with emphasis on evaluation of bacterial etiology and antimicrobial resistance profile. We used the methodology of literature review, with reference to the years 2002 to 2012, using the following key words: urinary tract infections, antimicrobial resistance of uropathogens, ITU community-acquired and hospital prevalence of uropathogens. The research was performed in the databases PubMed, Lilacs, Medline, Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials (Ann-clinmicrob) and Portal Capes; books of Microbiology, protocols established by the National Health Surveillance Agency (ANVISA) and Ministry of Health (MoH ), among others. The analysis of data obtained by different authors in all regions studied showed that the most prevalent etiologic agent in community-acquired UTI was *Escherichia coli*, followed by *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* and *Enterobacter* sp. Among the Gram positive bacteria, *Staphylococcus saprophyticus* was the most prevalent. The antimicrobial resistance profiles of choice used in the treatment of UTI showed different according to the species evaluated. In *E. coli* showed a rate higher resistance to ampicillin (49.4%), trimethoprim-sulfamethoxazole (40.35%) and tetracycline (29.8%), while in *K. pneumoniae* were observed significant rates of resistance to ampicillin (96.9%), nitrofurantoin (28.6%), trimethoprim-sulfamethoxazole (28.3%), tetracycline (27.7%), and nalidixic acid (27.5%) . Isolates of *P. mirabilis* were resistant to tetracycline (97.8%), nitrofurantoin (76.52%), ampicillin (42.63%) and trimethoprim-sulfamethoxazole (37.65%). It is necessary to warn Sanitary and medical community as to the rates of antimicrobial resistance are of concern since the data found in this study.

Keywords: Etiology, Urinary tract infection, Bacterial resistance, Antimicrobial therapy.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Representação esquemática do mecanismo de resistência bacteriana: Alteração de permeabilidade, mecanismo enzimático, bomba de efluxo e alteração do sítio de ação. .... 26
- Figura 2** Frequência dos uropatógenos recuperados de infecção de trato urinário adquirida na comunidade em cidades de quatro regiões do Brasil. .... 30
- Figura 3:** Perfil de resistência a antimicrobianos de três uropatógenos mais freqüentemente isolados de urina de pacientes atendidos em um laboratório particular da cidade de São Paulo. .... 3736

## LISTA DE QUADRO

|   |             |
|---|-------------|
| Quadro 1: Diferentes condições encontradas no espectro clínico das infecções do trato urinário.....   | 13          |
| Quadro 2- Frequência dos principais agentes etiológicos de infecções do trato urinário ao longo do tempo em diferentes cidades brasileiras.....                                       | 31          |
| Quadro 3- Perfil de resistência a antimicrobianos dos principais agentes etiológicos isolados de infecções do trato urinário ao longo do tempo em diferentes cidades brasileiras..... | <u>4039</u> |

## LISTA DE SIGLAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CNF1 – *Cytotoxic necrotizing factor-1*

HLyA – *α-Hemolysin*

ITU – Infecção do trato urinário

RTX – *repeat in toxin*

SAT – *Secreted Autotransporter Toxin*

SBU – Sociedade Brasileira de Urologia

SUS – Sistema Único de Saúde

UFC – Unidade formadora de colônia

UPEC – *Escherichia coli* uropatogênica

ARESC - *Antimicrobial Resistance Epidemiology Survey on Cystitis*

CIM – *Concentração Inibitória Mínima*

TET – Tetraciclina

SFT – Sulfametoazol-trimetoprima

CFL – Cefalotina

NAL – Ácido nalidíxico

NIT – Nitrofurantoína

AMP – Ampicilina

PIP – Ácido Pipemídico

FOX –

## SUMÁRIO

|   |             |
|---|-------------|
| 1. JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA.....                              | 10          |
| 2. REVISÃO DE LITERATURA .....                                  | 11          |
| 2.1. O sistema Urinário Humano .....                            | 11          |
| 2.2. Infecção do trato urinário .....                           | 12          |
| 2.2.1. Classificação das infecções do trato urinário.....       | 12          |
| 2.3. Agentes etiológicos das infecções do trato urinário .....  | 14          |
| 2.4. Fatores de virulência dos uropatógenos prevalentes .....   | 15          |
| 2.5. Patogênese das ITUs.....                                   | 17          |
| 2.6. Epidemiologia das ITUs.....                                | 18          |
| 3. Diagnóstico das ITUs.....                                    | 19          |
| 4. Tratamento dos pacientes com ITUs.....                       | 21          |
| 5. Resistência dos uropatógenos a agentes antimicrobianos ..... | 23          |
| 6. Objetivo geral .....   | 28          |
| 6.1. Objetivos específicos .....                                | 28          |
| 7. MATERIAL E MÉTODOS .....                                     | 29          |
| 8. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....                                  | 30          |
| 9. CONCLUSÃO.....   | <u>4342</u> |

## 1. JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA

A infecção do trato urinário (ITU) adquirida na comunidade ou associada aos cuidados de saúde, anteriormente denominada de infecção nosocomial ou hospitalar, é uma das doenças mais comuns na prática clínica, acometendo tanto crianças como adultos. O sucesso terapêutico e a redução da incidência de recidivas dependem da eficácia do tratamento, que deve ser iniciado precocemente. É recomendado que o tratamento seja direcionado por exames laboratoriais que promovam a identificação do micro-organismo envolvido na infecção bem como, a determinação do seu perfil de susceptibilidade frente aos antimicrobianos. No entanto, uma prática comum consiste em iniciar o tratamento de forma empírica, baseado em protocolos e estudos regionalizados. Atualmente, vem sendo reportado na literatura o aumento de micro-organismos responsáveis por infecção do trato urinário resistentes aos antimicrobianos, tanto na comunidade quanto hospitalar, fato atribuído ao uso incorreto e indiscriminado dos mesmos, limitando as opções terapêuticas para o tratamento. Considerando a alta frequência de ITU na população brasileira e as condições de morbimortalidade relacionadas às mesmas, este trabalho, que envolve uma revisão da literatura, com ênfase nos dados obtidos no Brasil, poderá esclarecer e identificar características dos principais uropatógenos e fornecer um novo panorama do perfil de resistência aos antimicrobianos comumente destinados ao tratamento de pacientes com ITU. Os dados relatados na literatura, após a análise e sistematização dos mesmos, poderão ser relevantes para a avaliação da extensão do problema em nosso meio. Em regiões ou situações nas quais o diagnóstico laboratorial das ITUs não for possível, este levantamento de dados contribuirá, também, para a elaboração de um protocolo terapêutico empírico de tratamento, cujos resultados certamente serão relevantes para diminuir os custos do tratamento bem como orientar sobre as consequências do uso indiscriminado de antimicrobianos e, desta forma, contribuir para minimizar a ocorrência, da resistência bacteriana.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1. O sistema Urinário Humano

O sistema urinário humano é responsável pela produção, transporte e eliminação da urina, sendo constituído de dois rins, dois ureteres, uma bexiga urinária e uma uretra. Esse sistema colabora para a manutenção da homeostase, produzindo a urina, através da qual são eliminados diversos resíduos do metabolismo e água, eletrólitos e não eletrólitos em excesso no meio interno. A urina é produzida nos rins, passa pelos ureteres até a bexiga e é lançada ao exterior pela uretra. O ureter percorre obliquamente a parede da bexiga, formando uma válvula que evita o refluxo de urina aos rins. Esse mecanismo é eficaz para defender os rins das infecções urinárias das vias inferiores. Além disso, a acidez da urina normal possui algumas propriedades antimicrobianas, que durante a micção, tende a remover os micro-organismos potencialmente infecciosos (TORTORA et al., 2005, JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2008, BONTRAGER & LAMPIGNANO, 2010). O rim é contornado por uma cápsula fibrosa que protege as estruturas internas que são mais delicadas (GUYTON & HALL, 2006). A bexiga, o ureter e a parte superior da uretra são revestidos por uma camada de epitélio de transição, o qual é estratificado e composto por células basais, várias camadas de células intermediárias e de forma poliédricas e por uma camada mais superficial formada por células globosas. A camada superficial muda de acordo com o nível de estiramento da bexiga, ou seja, quando esta estiver cheia as células ficarão achatadas. O estiramento da bexiga depende do tipo de epitélio especializado no seu revestimento (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2008). A mucosa também é formada por um epitélio de transição e por lâmina própria de tecido conjuntivo que varia de frouxo ao denso (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2008). Já a superfície luminal da bexiga é revestida por um epitélio estratificado denominado urotélio, o qual constitui a primeira linha de defesa da bexiga e a interconexão entre os micro-organismos patogênicos e o mecanismo de defesa do hospedeiro. Além disso, apresenta várias funções, podendo destacar o controle da permeabilidade, respostas imunes, atua como uma barreira que mantém a composição iônica e o soluto da urina e impede que patógenos e metabólitos tóxicos penetrem a parede vesical (FILHO, 2008). Entretanto, mesmo a bexiga apresentando vários mecanismos de defesa, é considerada o principal local de infecção em cerca de 95% de todas as infecções do trato urinário (KURIMURA et al., 2012).

## **2.2. Infecção do trato urinário**

A infecção do trato urinário (ITU) caracteriza-se pela presença e multiplicação de micro-organismos no trato urinário, a partir da extremidade distal da uretra podendo ocorrer invasão tecidual de qualquer estrutura do trato urinário, como a bexiga e os rins, sendo a infecção denominada de cistite e pielonefrite, respectivamente (POLETTI, 2005, BAIL, 2006). É considerada uma doença muito frequente, constituindo-se a segunda causa mais comum de infecções bacterianas em clínica geral e uma indicação frequente para a prescrição de antimicrobianos. Apesar de não se ter um dado exato do número de pessoas acometidas por esta infecção no Brasil, sabe-se que as ITUs são responsáveis por um número elevado de internação de doentes e é considerada um problema de saúde pública (ALMEIDA et al., 2007).

A ITU, em paciente com ausência de qualquer evidência de anormalidade estrutural ou funcional no trato urinário, se desenvolverá apenas quando a virulência bacteriana superar os mecanismos normais de defesa dos hospedeiros. Ao transpor a defesa normal do sistema imunológico e fisiológico do corpo os micro-organismos podem alcançar o trato urinário e causar infecção através de três vias: a ascendente, a hematogênica devido à intensa vascularização do rim, podendo o mesmo ser comprometido em qualquer infecção sistêmica a via linfática (SILVEIRA et al., 2010, SHEERIN et al., 2011).

### **2.2.1. Classificação das infecções do trato urinário**

As ITUs podem acometer o trato inferior, que é formado pela bexiga e uretra, ou o trato superior, que é constituído pela pelve renal e ureteres, as quais são infecções mais comumente ascendentes, ou seja, surge na bexiga e ascende pelos ureteres até os rins (AKRAM et al., 2007). Além disso, podem ser classificadas de acordo com o local onde as mesmas foram adquiridas, na comunidade ou no hospital. No primeiro caso, a ITU é considerada não complicada, na maioria das vezes esta incide em pacientes com estrutura e função do trato urinário normal e é adquirida fora do ambiente hospitalar. No segundo caso, a ITU adquirida no ambiente hospitalar, é caracterizada como complicada, estando associada a outras doenças de base como obstruções (hipertrofia benigna de próstata, tumores, urolitíase,

estenose de junção uretero-piélica, corpos estranhos, etc.); disfunções anátomo-funcional (bexiga neurogênica, refluxo vesico-ureteral, rim-espongiomedular, nefrocalcinose, cistos renais, divertículos vesicais) e metabólicas (insuficiência renal, diabetes mellitus, transplante renal). O uso de cateter de demora, instrumentação ou procedimentos cirúrgicos do trato urinário também constituem fatores de risco para desenvolvimento dessas ITUs (HORNER et al., 2006, HEILBERG, I. P; SCHOR, N., 2003, SANTANA et al., 2012).

As ITUs podem ser também, classificada em quatro grandes grupos de acordo com a localização anatômica da infecção: uretrites, cistites, síndrome uretral aguda e pielonefrites. A classificação das ITUs depende da parte do trato urinário, que é colonizado (inferior ou superior), bem como a predisposição individual. (POLETTTO, 2005, BAIL, 2006). O quadro clínico varia de bacteriúria assintomática ou irritação durante a micção podendo, em determinadas situações, evoluir para choque séptico fatal. Uma infecção aguda do trato urinário não complicada é definida como a presença de uropatógenos na parte inferior do trato do urinário (cistite), causando sintomas em mulheres saudáveis e não grávidas sem alteração anatômica conhecida ou anormalidades funcionais. Os sintomas típicos são disúria, urgência e frequência urinária aumentada (ARAÚJO, et al., 2010). A pielonefrite aguda (infecção urinária alta) é, na maioria das vezes, um problema mais grave, identificada clinicamente pela febre, dor no flanco, náuseas, e às vezes vômito, e pode ocorrer em mulheres e homens em qualquer faixa etária. A infecção urinária não complicada é rara em homens, onde qualquer infecção no sistema genito-urinário é normalmente considerada complicada (NICOLLE, 2005, TIBA, et al., 2008). O espectro clínico de ITU é muito amplo reunindo diferentes condições explicadas no Quadro 1.

**Quadro 1:** Diferentes condições encontradas no espectro clínico das infecções do trato urinário.

| <b>Espectro Clínico – Condições</b> | <b>Conceito</b>  | <b>Características</b>   |
|-------------------------------------|--|--|
| Bacteriúria de baixa contagem       | Baixa contagem pode significar contaminação da urina, mas na grande maioria dos casos os micro-organismos isolados são típicos de ITU. | a) fase precoce de ITU em andamento;<br>b) diluição urinária devido a maior ingestão de líquidos pelo paciente;<br>c) crescimento lento de certos uropatógenos específicos ou ainda; |

|                           |   |  |
|---------------------------|---|--|
|                           |   | d) síndrome uretral.   |
| Bacteriúria assintomática | Presença de bacteriúria na ausência de sintomas.  | Para considerá-la significativa e diferenciá-la de contaminação são necessárias pelo menos duas uroculturas em que o mesmo micro-organismo foi isolado e com contagem $\geq 10^5$ UFC/mL ou próximas a este valor. |
| Contaminação              | É mais provável em presença de baixíssimas contagens bacterianas ou crescimento de mais de um micro-organismo.  | Infecção polimicrobiana verdadeira é rara, exceto em pacientes com derivações ileais, bexiga neurogênica, fístula vesicocólica, abscessos crônicos ou catéteres de demora.   |
| Cistite                   | A aderência da bactéria à bexiga leva ao quadro de cistite bacteriana, ou infecção do trato urinário “baixo”.   | A contagem de bactérias deve permitir uma clara distinção entre contaminação e infecção.   |
| Pielonefrite              | Aderência da bactéria na porção superior (pelve renal e ureteres), também denominada de infecção do trato urinário “alto” ou nefrite intersticial bacteriana. | Reflete alterações anatômicas e/ou estruturais renais, decorrentes de um processo inflamatório agudo acometendo o rim e suas estruturas adjacentes.  |

Fonte: HEILBERG, I P; SCHOR, N., 2003

### 2.3. Agentes etiológicos das infecções do trato urinário

As ITUs são causadas, em grande maioria, por bactérias Gram negativas aeróbias ou anaeróbias facultativas presentes na microbiota intestinal, sendo a *Escherichia coli*

predominante em 80% dos casos de ITUs agudas ou ambulatoriais. *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp. e *Proteus* spp., *Acinetobacter* spp. com menor frequência, causam cistite e pielonefrite sem complicações (LOPES, 2007, VIEIRA et al., 2007). Considerando os cocos Gram positivos, *Staphylococcus saprophyticus* e *Enterococcus* spp. são importantes agentes etiológicos de ITU tanto em pacientes hospitalizados como adquirida na comunidade, enquanto que *Streptococcus* do grupo B são mais comuns em pacientes diabéticos. Em pacientes hospitalizados a ITU pode ter como agentes etiológicos *Enterobacter* spp., *Enterococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa* e *Candida* spp., sendo este último mais frequente em pacientes em uso de sonda vesical (BRADINO et al., 2007, COSTA et al., 2010).

#### **2.4. Fatores de virulência dos uropatógenos prevalentes**

De modo geral, os uropatógenos possuem fatores de virulência que os possibilitam colonizar o trato urinário. *Escherichia coli* é um dos principais agentes etiológicos da ITU, este bacilo Gram-negativo pode ser encontrado no meio ambiente e na microbiota intestinal indígena do homem e de outros animais, onde mantém uma relação simbiótica benéfica com o hospedeiro, fornecendo nutrientes, sinais chave para desenvolvimento e regulação do sistema imune e proteção contra patógenos externos. Porém, mesmo *E. coli* comensais podem se tornar patogênicas, quando houver um rompimento do equilíbrio, tais como pacientes debilitados ou com lesões teciduais ou quando a bactéria estiver fora do trato gastrointestinal, ou seja, em outras partes do organismo. A transmissão horizontal de genes de virulência oriundos de outras bactérias patogênicas também pode ser responsável pela aquisição destes genes tornando-a uma linhagem patogênica (KAPER et al., 2004, WILES, et al., 2008). No entanto, além das *E. coli* comensais, existem também linhagens de *E. coli* patogênicas que são capazes de causar infecções em indivíduos saudáveis por serem altamente adaptadas e muito bem provida de fatores de virulência, adquiridos durante a evolução, caracterizando os patótipos específicos de *E. coli* (KAPER et al., 2004). Um subconjunto de *E. coli* é capaz de causar doenças entérico / diarreicas, enquanto outro subconjunto causa doença extra-intestinal, incluindo infecção do trato urinário (MARRS, et al., 2005, WILES, et al., 2008). *Escherichia coli* uropatogênica (UPEC) é o principal agente causador de ITU, responsável por até 85% das ITUs adquiridas na comunidade e 25% daquelas nosocomiais (CUSUMANO, et

al., 2010). UPEC constitui um grupo geneticamente heterogêneo que apresenta fatores de virulência associados à colonização e persistência da bactéria no trato urinário. Uma vez dentro do trato urinário, UPEC preferencialmente coloniza a bexiga e causa cistite, mas também pode ascender através dos ureteres para os rins, causando pielonefrite. As linhagens virulentas de UPEC associadas à cistite e pielonefrite tipicamente possuem fenótipos que expressam alguns fatores de virulência como adesinas afimbriais (Afa/Dr) e fímbrias (Tipo 1, tipo P e S/ F1C) que parecem ajudar na colonização. As UPEC produzem várias toxinas como a  $\alpha$ - hemolisina (HlyA) , o fator necrosante citotóxico 1(CNF1) e uma protease auto transportada (do inglês *secreted autotransporter toxin*) conhecida como SAT (WILES, et al., 2008, TIBA, et al., 2008, KAPER et al., 2004). A HlyA é uma proteína citolítica formadora de poros de 110 KDa, hábil para introduzir na membrana de várias células eucarióticas, incluindo eritrócitos, granulócitos, monócitos e células endoteliais, formando canais de difusão com diâmetro de cerca de 2 nm. Quando introduzida nos eritrócitos, HlyA eleva a permeabilidade da membrana ao  $Ca^{2+}$ ,  $K^{+}$ , manitol e sacarose. HlyA pertence à família de toxinas denominadas de RTX (do inglês *repeat in toxin*) e possuem em comum uma sequência de nove aminoácidos, rica em glicina e ácido aspártico, que se repete *in tandem* entre 9 e 42 vezes. No epitélio renal a  $\alpha$ - hemolisina pode danificar o epitélio através da permeabilidade da membrana causando a lise devido à formação dos poros (TRABULSI & ALTERTHUM, 2008, F.M. Goñi and H. Ostolaza, 1998, KAPER et al., 2004). O CNF1 é uma toxina que possui capacidade de induzir o rearranjo dos microfilamentos de actina nas células do hospedeiro. É uma toxina do tipo A-B, dividida em três domínios: O N-terminal, que é responsável pela ligação celular; a região intermediária, formada por duas hélices hidrofóbicas, que permitem a translocação da toxina por meio da membrana e o último domínio, o C-terminal, que é a região catalítica da toxina. A função na ITU ainda não é completamente esclarecida, mas sabe-se que em estudos *in vitro*, CNF1 induz a apoptose de células epiteliais, eleva à concentração de F-actina (filamento de actina), a produção de superóxidos e diminui a função fagocítica de leucócitos polimorfonucleares (TRABULSI & ALTERTHUM, 2008). A SAT é uma proteína autotransportadora secretada, encontrada em média de 86% das amostras de *E. coli* que causam pielonefrite aguda, dando a entender que ela tem um papel na patogenicidade das UPECs. A SAT proporciona um efeito citopático em várias linhagens celulares da bexiga e dos rins e induz uma resposta imune em camundongos infectados com UPEC (TRABULSI & ALTERTHUM, 2008). Em resposta à colonização por UPEC no trato urinário normalmente estéril, são desencadeadas respostas inflamatórias do hospedeiro levando à produção de citocina, influxo de neutrófilos, a esfoliação de células

epiteliais da bexiga colonizada, e a geração de espécies reativas de nitrogênio e de oxigênio, juntamente com outros compostos antimicrobianos (WILES, et al., 2008). As adesinas também contribuem para a virulência de UPEC, promovendo invasão, colonização e replicação dentro das células uroepiteliais. Além da aderência bacteriana, vários fatores de virulência podem contribuir para a patogenicidade de UPEC, especificamente, a expressão de outros produtos bacterianos que danificam os tecidos do hospedeiro, tais como as toxinas, os sistemas de aquisição de ferro e os mecanismos de defesa do hospedeiro (TIBA, et al. 2008).

Com relação aos fatores de virulência de outros Gram negativos, espécies de *Proteus* produzem a enzima urease, capaz de degradar a uréia em amônia levando a alcalinização da urina, o que parece estar envolvido na formação de cálculos renais (TRABULSI & ALTERTHUM, 2008). Já espécies do gênero *Klebsiella*, importantes agentes de infecções hospitalares especialmente em imunocomprometidos e doentes graves, o principal fator de virulência é a cápsula constituída de polissacarídeos (antígenos k) que recobrem os antígenos somáticos (O ou H), que conferem proteção contra a fagocitose pelos granulócitos polimorfonucleares (BROOKS et al., 2012, TRABULSI & ALTERTHUM, 2008).

Considerando os cocos Gram positivos envolvidos em ITU, *Staphylococcus saprophyticus* é o mais frequente, favorecido pela capacidade de aderir às células do epitélio urinário. Uma proteína com propriedade de adesina/ hemaglutinina, denominada Aas ajuda à ligação do micro-organismo às células uroepiteliais por meio da ligação a fibronectina, além disso, produz uma enzima com atividade de urease que contribui para a invasão e danos teciduais (TRABULSI et al., 2008, BROOKS et al., 2012).

## 2.5. Patogênese das ITUs

A patogênese da ITU está relacionada com as interações entre os fatores de virulência dos patógenos e os mecanismos de defesa do hospedeiro, podendo-se dizer que a patogênese é a competência de os micro-organismos de causarem doenças (MADIGAN et al., 2010). Os fatores que implicam na patogênese da infecção do trato urinário podem ser divididos em dois grupos, os fatores relacionados aos micro-organismos, como a quantidade do inóculo, as características de aderência do micro-organismo, a virulência e a produção de urease e, os fatores relacionados com a defesa do hospedeiro, como a micção e esvaziamento vesical, constituintes antibacterianos da urina e da mucosa vesical, mecanismos antiaderência

bacteriana e presença de fagócitos da mucosa. A patogênese microbiana tem início com a exposição aos patógenos e adesão desses às células hospedeiras, acompanhada da invasão através do epitélio, colonização e crescimento com produção de fatores de virulência, sendo a virulência uma habilidade relativa do patógeno em causar doença no hospedeiro (MADIGAN et al., 2010, RAMOS, et al., 2007). A aderência de micro-organismos às células do uroepitélio é considerada uma condição para que ocorra a colonização e multiplicação desses micro-organismos. Esse processo é mediado por proteínas existentes na superfície do micro-organismo chamadas adesinas, as quais se ligam a receptores na superfície das células uroepiteliais (RAMOS et al., 2007).

Na maioria dos casos, os uropatógenos são componentes da microbiota retal, e possuem a habilidade para colonizar a área perineal e periuretral, culminando no desenvolvimento de infecção urinária. O processo de colonização é inibido pela defesa natural da microbiota do hospedeiro, no entanto a esta defesa pode ser interrompida por uso de antimicrobianos e, em mulheres que esteja no período pós-menopausa, possivelmente, em função da deficiência de estrogênio (SHEERIN, 2011, KAPER et al., 2004). Habilidades de colonização local da mucosa, evasão de defesas do hospedeiro, multiplicação e fatores de virulência dos uropatógenos influenciam o grau de acometimento da infecção (HEILBERG, I. P; SCHOR, N., 2003, SILVEIRA et al., 2010, KAPER et al., 2004).

## **2.6. Epidemiologia das ITUs**

O conhecimento epidemiológico das ITU e do padrão de susceptibilidade dos agentes causais cresce em importância diante da falha no tratamento, que na maioria das vezes é empírico, sendo que o teste de susceptibilidade a antimicrobianos orienta a nova conduta terapêutica (PIRES et al., 2007). A frequência dos micro-organismos causadores de ITU muda de acordo o local onde foi adquirida a infecção, intra ou extra-hospitalar e também difere em cada ambiente hospitalar considerado (HEILBERG et al., 2003). Nas infecções urinárias agudas sintomáticas existe clara predominância de *E. coli*, enquanto que nas infecções crônicas ou adquiridas em ambiente hospitalar ou relacionadas com anomalias do trato urinário existe uma incidência mais equitativa das diferentes enterobactérias, com aumento da prevalência de infecções causadas por *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp.,

*Enterobacter* spp., e por bactérias Gram-positivas, como *Enterococcus* spp., e *Staphylococcus* spp.,(MULLER et al. 2008).

A ITU incide em todas as idades, do recém-nascido ao idoso, mas durante o primeiro ano de vida, devido ao maior número de malformações congênitas, especialmente válvula de uretra posterior, acomete preferencialmente o gênero masculino. A partir deste período, durante toda a infância e principalmente nos primeiros anos escolares, as meninas são acometidas por ITU 10 a 20 vezes mais do que os meninos (HEILBERG et al., 2003, VELLINGA et al., 2011, BRANDINO et al., 2007). Na vida adulta, a incidência de ITU eleva-se e o predomínio no gênero feminino mantém-se, com picos de maior acometimento no início da atividade sexual, durante a gestação ou na menopausa, de forma que 48% das mulheres apresentam pelo menos um episódio ao longo da vida. Na mulher, condições anatômicas como uretra mais curta e maior proximidade do ânus com o vestíbulo vaginal e uretra respondem pela maior susceptibilidade às ITUs, enquanto no homem, o maior comprimento uretral, maior fluxo urinário e o fator antibacteriano prostático são fatores protetores (HORNER et al., 2006, BRANDINO et al., 2007). Entretanto, os fatores que vão favorecer a ITU no adulto do sexo masculino são as instrumentações das vias urinárias abrangendo o cateterismo vesical e a hiperplasia prostática podendo esses fatores estar associados nos idosos e pacientes hospitalizados, onde os mesmos apresentam altas taxas de acometimento (LOPES & TAVARES, 2004). Segundo a literatura a frequência de ITU que acomete os idosos varia de 20% para o sexo feminino e 10% no sexo masculino, destacando, que após os 80 anos de idade as taxas de prevalência duplicam, diminuindo as porcentagens entre os sexos (CORRÊA & MONTALVÃO, 2010).

### **3. Diagnóstico das ITUs**

O diagnóstico clínico das infecções do trato urinário na maioria das vezes é fundamentada em sintomas como micção dolorosa ou sensação de que a bexiga não se esvazia, mesmo após a micção (TORTORA et al., 2005). Já o diagnóstico laboratorial das ITUs envolve alguns exames, tais como os de rotina e os microbiológicos. O primeiro é útil na triagem de pacientes sintomáticos e deve ser interpretado em seu conjunto. Os elementos mais relevantes na urinálise de rotina são teste qualitativo de redução do nitrato a nitrito, sendo presuntivo de infecção por espécie da família *Enterobacteriaceae*, uma vez que este

teste é positivo para os membros desta família (KONEMANN, 2008). A pesquisa de esterase leucocitária é outro teste rápido indicativo de presença de piúria, que também pode ser verificada pela presença de piócitos no sedimento urinário ( $10$  leucócitos/ $\text{mm}^3$ ). O Gram de gota de urina não centrifugada, a urocultura e o teste de susceptibilidade aos antimicrobianos, são considerados padrão-ouro devido à sensibilidade e especificidade superiores aos outros métodos, permitindo a identificação do micro-organismo causador da infecção e determinação da suscetibilidade do mesmo frente aos antimicrobianos (MARTINO et al. 2002, BARROS et al. 2011).

O Gram de gota de urina não centrifugada é uma das determinações mais importantes para identificação presuntiva da bactéria através das características morfo-tintoriais, além de apresentar baixo custo financeiro para os laboratórios de microbiologia. Para realizar a coloração de Gram segue um processo, onde se deve colocar  $10\mu\text{L}$  de urina não centrifugada em uma lâmina, deixar secar sem espalhar, fixar e, então, corar pelo método de Gram. A presença de uma ou mais células bacterianas por campo, na objetiva de  $100\times$ , é sugestivo de infecção urinária (ANVISA, 2012, KONEMAN, 2008, CAMARGO et al., 2001).

A urocultura, padrão-ouro no diagnóstico de ITU, consiste em cultura de urina quantitativa, avaliada em amostra de urina colhida assepticamente, que poderá fornecer, na maioria dos casos, o agente etiológico causador da infecção e indicações para a terapêutica (LOPES & TAVARES, 2004). É importante ressaltar que além da identificação do micro-organismo, a estimativa do número de unidades formadoras de colônias UFC por mL tornou-se um critério importante na interpretação da urocultura, já que os micro-organismos colonizantes geralmente apresentam-se em contagens baixas (ANVISA, 2012). O critério de bacteriúria significativa de Kass (1956) determina a contagem  $\geq 10^5$  UFC/mL como limite indicativo de infecção urinária. No entanto, no caso de pacientes do gênero feminino apresentando infecção urinária sintomática não complicada, este limite corresponde a uma alta especificidade e uma baixa sensibilidade. De fato, cerca de um terço das mulheres com sintomas clínicos de disúria, frequência em urinar e piúria e que melhoram com o uso de antimicrobianos, apresentam contagens entre  $10^2$  a  $10^4$  UFC/mL, segundo critério de Stamm (1982) (ANVISA, 2012). Portanto, tornou-se claro que não existe um número fixo de bacteriúria significativa que pode ser aplicada a todos os tipos de ITU e em todas as circunstâncias (GRABE et al., 2011).

Segundo Grabe et al., 2011, a seguinte contagem de bactérias são clinicamente significativa em adultos:

- $\geq 10^3$  micro-organismos/mL de urina do jato médio em cistite aguda não complicada.

- $\geq 10^4$  micro-organismos/mL de urina do jato médio em pielonefrite aguda não complicada.
- $\geq 10^5$  micro-organisms/mL de urina do jato médio na mulher ou  $\geq 10^4$  de urina do jato médio em homens ou urina obtida por cateterização direta na mulher, com ITU complicada.

Estes autores consideram ainda que, em amostra por punção supra-púbica da bexiga, qualquer contagem de bactérias é relevante.

Após a definição da contagem e interpretação dos resultados obtidos, segue-se a identificação do micro-organismo, utilizando métodos bioquímicos-fisiológicos e, posteriormente, é realizado o antibiograma, um teste de estudo da susceptibilidade *in vitro* aos antimicrobianos. O antibiograma é um teste complementar a cultura de urina que fornecerá os antimicrobianos potencialmente úteis a serem prescritos pelos médicos (LOPES & TAVARES, 2004).

#### **4. Tratamento dos pacientes com ITUs**

O tratamento das ITUs, na maioria das vezes, é iniciado e até finalizado de maneira empírica pelo fato de que um tratamento precoce pode diminuir as taxas de morbidade e mortalidade (PIRES et al., 2007, BARROS et al., 2011). O tratamento da ITU visa não somente obter cura clínica, mas, além disso, eliminar os agentes causais, prevenindo recorrência. Empregam-se antimicrobianos de amplo espectro que têm efetividade frente aos micro-organismos mais incidentes. A escolha da droga é fundamentada em características como baixa toxicidade celular, via de administração, menor índice de resistência e excreção urinária adequada e pouca alteração da microbiota intestinal, elegendo muitas vezes as cefalosporinas, amigonoglicosídeos e sulfonamidas como droga de escolha, sendo essa última pouco utilizada recentemente por apresentar alto índice de falhas terapêuticas (COSTA et al., 2010, BARROS et al., 2011, FIOL et al., 2008).

A escolha empírica dos antimicrobianos na terapêutica da ITU é definida por meio de alguns fatores como provável patógeno, estudo local sobre o padrão de resistência bacteriana, avaliação do paciente quanto à imunidade e histórico do uso de antimicrobianos e por fim considerando o custo, a disponibilidade e farmacocinética do fármaco (KOCH et al., 2008). Existem várias classes de antimicrobianos que podem ser utilizados no tratamento das ITUs,

devendo-se dar preferência para aqueles com ação maior contra bactérias Gram-negativas, prevalentes na ITU adquirida na comunidade, como o beta-lactâmicos, fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e sulfametoxazol-trimetoprim (COSTA et al., 2010). De acordo com Menezes e colaboradores (2005), o tratamento deve ser específico para cada tipo de micro-organismo devendo-se optar pelo antimicrobiano mais adequado, tendo como referência o antibiograma. Durante a terapêutica deve-se dar certa importância a escolha da via empregada e optar pela medicação por via oral nos casos de ITU não complicada na comunidade, resguardando a via parenteral para circunstâncias de risco, como pacientes com incapacidade de deglutição ou vômitos e para micro-organismos resistentes (FIOL et al., 2008). A terapêutica de cistite não complicada em mulheres não grávidas deve ser iniciada imediatamente e maioria das vezes os exames laboratoriais não são realizados. Os antimicrobianos mais utilizados são os que possibilitam administração por via oral, como sulfametoxazol-trimetoprima, quinolonas ou nitrofurantoína (RODRIGUES et al., 2010). Entretanto, de acordo com a diretriz da Sociedade Brasileira de Infectologia e a Sociedade Brasileira de Urologia (2004), o tratamento da cistite, na gestante, é mais restrito com relação às drogas potencialmente utilizáveis. As possibilidades terapêuticas disponíveis para a gestante repousam especialmente em antibióticos beta-lactâmicos, nitrofurantoína e fosfomicina.

De acordo com a (SBU), 2004, o tratamento da ITU de vias baixas em mulheres adultas, com duração de 3 dias é mais eficaz do que com dose única. É recomendado o uso de um dos seguintes antimicrobianos: ácido pipemídico, ampicilinas, amoxicilinas, cefalosporinas, fluorquinolonas, fosfomicinas, nitrofurantoína, quinolonas e sulfametoxazol-trimetoprima. Pacientes com ITU recorrente de vias baixas, sem qualquer alteração no trato urinário devem ser tratados com baixa dosagem de antimicrobianos por tempo mais longo, sendo as drogas mais utilizadas o sulfametoxazol-trimetoprima e a nitrofurantoína. Para o tratamento de infecção urinária complicada, os antimicrobianos de escolha são cefalosporinas de 2<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> geração, penicilinas sintéticas com inibidores da betalactamase, aminoglicosídeos e fluoroquinolonas, devendo ser considerado que a terapêutica com as fluoroquinolonas tem um índice de cura com 5 a 9 dias de 59 a 86% e um menor índice de reinfecção (SBU, 2004).

Alguns trabalhos no Brasil sugerem modificações no esquema proposto pela SBU 2004, como Rodrigues e colaboradores (2010) que sugere um esquema para terapia empírica inicial, constituindo antimicrobianos de primeira escolha sulfametoxazol/ trimetroprima 800/160mg, 12/12 horas, por 3 dias; norfloxacin 400mg ou ciprofloxacina 500mg, 12/12 horas, por 3 dias; levofloxacina 500mg/dia por 3 dias ou gatifloxacina 400mg/dia por 3 dias.

Como antimicrobianos alternativos são citados amoxicilina 500mg, 8/8 horas, por 3 a 7 dias; cefalexina 500mg, 6/6 horas, por 3 a 7 dias ou nitrofurantoína 100mg, 6/6 horas, por 7 dias. Já Castro e colaboradores, (2011) recomendam a fosfomicina trometamol 3g, por via oral, em dose única para o tratamento de ITU não complicada em mulheres jovens ou perfloxacina, que também pode ser uma opção, se utilizado na dose única de 800mg, já que esta droga apresenta eficácia similar ao primeiro. Segundo os autores, os esquemas propostos resultam em um percentual favorável de cura sendo superior a 90%, e a diminuição da recidiva da ITU. A escolha do esquema terapêutico deve ser feita em bases individuais, tais como hipersensibilidade a algum componente, tolerância gastrointestinal e disponibilidade dos medicamentos. Os estudos apontaram superioridade do esquema de tratamento de três dias, que apresenta o mesmo resultado de cura da infecção que o tratamento por sete dias e incidência de efeitos colaterais tão baixas quanto o tratamento por dose única. Ainda é destacado o esquema terapêutico da ITU não complicada com o fosfomicina trometamol o qual apresenta elevada eficácia e boa tolerabilidade mesmo em dose única (RODRIGUES et al, 2010, CASTRO et al., 2011).

## **5. Resistência dos uropatógenos a agentes antimicrobianos**

De maneira geral, os micro-organismos isolados de infecções urinárias adquiridas em hospitais apresentam maior amplitude de resistência aos diferentes agentes antimicrobianos e há mais dados sobre o perfil de resistência em comparação com aqueles da comunidade. Contudo, as linhagens bacterianas multirresistentes também podem ser isoladas em pacientes da comunidade, o que pode se refletir em falha do tratamento empírico e desenvolvimento de quadros clínicos complicados e com maior morbidade (BRAOIOS et al., 2009).

O controle do aumento da resistência bacteriana aos antimicrobianos é uma questão importante no sistema de saúde organizado atualmente. Embora, vários fatores desempenham um papel neste problema, as pressões seletivas do uso inadequado e generalizado de antimicrobianos são consideradas grandes contribuintes. Alguns estudos de vigilância de resistência internacional analisaram os padrões de resistência aos antimicrobianos de bactérias que causam ITUs adquiridas na comunidade e verificaram um crescente padrão de resistência contra antimicrobianos comumente utilizados na comunidade (KIFFER et al., 2007). Vale ressaltar que o uso incorreto e indiscriminado de antimicrobianos tem proporcionado um

aumento na resistência de uropatógenos a várias classes de antimicrobianos, dentre eles, os da classe das quinolonas, dificultando o tratamento das ITUs (KIFFER et al., 2007, POLETTO & REIS, 2005, BARROS et al., 2011). As quinolonas são compostos antibacterianos sintéticos, rotineiramente utilizadas no tratamento de pacientes com ITUs, que interferem com a DNA girase bacteriana, impedindo o superenovelamento do DNA, uma etapa necessária ao empacotamento do DNA na célula bacteriana (MADIGAN et al., 2010).

Para melhor compreender o aumento da resistência bacteriana, a Sociedade Americana de Doenças Infecciosas, (1999) recomenda que as comunidades estabeleçam procedimentos de rotina para avaliar as taxas locais de resistência entre patógenos causadores de ITUs e que os padrões das terapias empíricas sejam reavaliados periodicamente de acordo com as mudanças dos padrões de susceptibilidade (KIFFER et al., 2007, BARROS et al., 2011). Diante disso, os laboratórios devem ser incentivados a fornecer registro bacteriológico preciso de isolados urinários e seus respectivos antibiogramas para ajudar no direcionamento do tratamento empírico de infecções do trato urinário, além de contribuírem no controle da resistência bacteriana (BAIL et al., 2006).

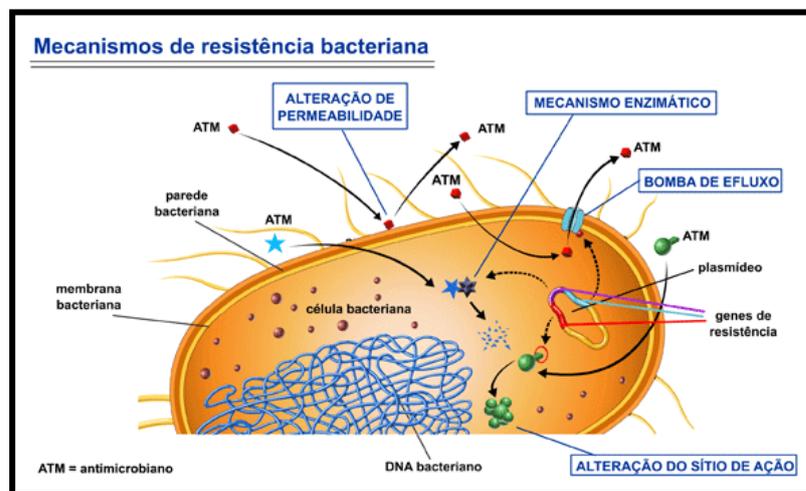
O desenvolvimento de fármacos eficazes no combate a infecções bacterianas proporcionou um avanço no tratamento médico nas últimas décadas, levando a uma drástica redução da mortalidade causada por doenças microbianas. Porém, a propagação da má utilização de antimicrobianos lamentavelmente exerceu uma pressão seletiva em populações de micro-organismos favorecendo a seleção de subpopulações resistentes. O fenômeno da resistência bacteriana a diversos antimicrobianos e a agentes quimioterápicos estabelece sérias limitações às opções para o tratamento de infecções bacterianas, representando uma ameaça para a saúde pública (SILVEIRA et al., 2006).

A questão da resistência bacteriana vem gerando muitas discussões, principalmente o aumento de linhagens de *E. coli* resistentes às quinolonas e às sulfas, sendo a mesma favorecida pelo uso indiscriminado e por tempo demasiado destas drogas. Uma avaliação criteriosa do sintoma de disúria deve ser feito, pois o mesmo nem sempre sugere cistite ou pielonefrite, deve-se sempre que possível optar pelo diagnóstico laboratorial do agente etiológico e pelo antibiograma. Além disso, deve-se reavaliar o tempo de administração das drogas, tal medida pode contribuir para a redução da resistência sem, contudo interferir na eficácia do tratamento, uma vez que não é necessário utilizar antimicrobianos por 10-14 dias em infecções de vias baixas e não complicadas, quando 5 dias seria suficiente (NARDOZZA et al., 2010).

A resistência bacteriana pode ser classificada como natural ou adquirida, sendo a natural uma característica que abrange uma espécie bacteriana, ou seja, todas as linhagens desta espécie possuem as mesmas propriedades. Já na adquirida, exclusivamente parte das linhagens é resistente (TRABULSI & ALTERTHUM, 2008). Para adquirir resistência aos antimicrobianos, a bactéria deve modificar seu DNA, o que acontece de duas maneiras; por mutação no DNA e seleção das linhagens resistentes e por transferência horizontal de determinantes de resistência. A introdução de DNA desconhecido, contendo genes de resistência, que podem ser transferidos entre gêneros ou espécies diferentes de bactérias. A resistência originada por mutações atinge somente um antimicrobiano, isso porque raramente uma célula bacteriana sofre mutação simultânea para dois ou mais antimicrobianos. Os genes de resistência, na maioria das vezes estão inseridos em plasmídios, os quais são DNA extracromossômicos com capacidade de serem transferidos entre micro-organismos. Determinados genes de resistência estão associados a unidades de DNA denominadas transposons que se movimentam entre cromossomos e plasmídeos transmissíveis. O DNA desconhecido pode ser adquirido por meio de transformação, resultando em trocas de DNA cromossômico entre espécies, com subsequente recombinação interespecífica (ANVISA, 2007, TRABULSI & ALTERTHUM, 2008). A conjugação bacteriana é um mecanismo de transferência genética que abrange o contato entre duas células, onde uma será a célula doadora, que contém o plasmídeo conjugativo, e a outra, a célula receptora, que não o contém. Esse mecanismo é codificado por plasmídeos denominados conjugativos, os quais transferem uma cópia de seu DNA para novas células hospedeiras por meio desse mecanismo. (MADIGAN et al., 2010).

Os mecanismos gerais de resistência bacteriana estão ilustrados na Figura 1. O mecanismo de resistência enzimático envolve a produção de enzimas inativadoras dos agentes antimicrobianos, as quais geram a transferência de agrupamentos químicos dos fármacos ou têm atividade hidrolítica. O mecanismo enzimático é considerado o mais importante e assíduo mecanismo de resistência bacteriana, caracterizado pela degradação do antimicrobiano por enzimas. Considerando os antimicrobianos betalactâmicos, devem ser enfatizadas as enzimas  $\beta$ -lactamases, a mais numerosa classe de enzimas inativadoras, as quais hidrolisam a ligação amida do anel  $\beta$ -lactâmico promovendo inativação da droga. Já a resistência associada a composição bioquímica específica da parede celular bacteriana envolve alteração do transporte de antimicrobianos e impermeabilidade a determinadas substâncias. A alteração da permeabilidade, geralmente na porina específica, é um mecanismo de resistência no qual ocorrem alterações na membrana celular externa das bactérias, determinando a diminuição da

penetração celular do antimicrobiano e sua difusão (KONEMAN, 2008). Outro mecanismo de resistência é alteração do sítio de ação do antimicrobiano, que é considerado um dos mecanismos de resistência mais eficientes e importantes. A alteração do local-alvo no micro-organismo onde atua determinado antimicrobiano impede que o antimicrobiano exerça qualquer efeito inibitório ou bactericida e pode ser de origem cromossômica ou adquirida através de elementos genéticos móveis. A bomba de efluxo ativo, também é um mecanismo de resistência bacteriana direcionado a alguns antimicrobianos, que consiste no bombeamento ativo dos antimicrobianos do meio intracelular para o extracelular (ANVISA, 2007, TRABULSI & ALTERTHUM, 2008).



**Figura 1:** Representação esquemática do mecanismo de resistência bacteriana: Alteração de permeabilidade, mecanismo enzimático, bomba de efluxo e alteração do sítio de ação.

Fonte: ANVISA, 2007.

Vários são os mecanismos de resistência aos antimicrobianos utilizados pelas bactérias envolvidas em ITU, que resultam em falha terapêutica e comprometem o uso clínico dos antimicrobianos. Para as quinolonas, os mecanismos de resistência envolvidos são alteração de permeabilidade e superexpressão de bomba de efluxo, alterações do sítio de ação (enzimas topoisomerases II e IV), alteração enzimática da molécula do antimicrobiano e aquisição de genes de resistência veiculados por plasmídios. Sobre os agentes  $\beta$ -lactâmicos são referidos três mecanismos fundamentais de resistência, a alteração do sítio de ligação - proteínas ligadoras de penicilina (PBPs), alteração da permeabilidade da membrana externa bacteriana e a degradação do fármaco por meio da produção de enzimas  $\beta$ -lactamases. Em relação ao

Sulfametoxazol-trimetoprima os mecanismos são alterações estruturais de enzimas que participam da síntese do ácido tetraidrofólico e mutações que levam a superprodução de ácido para-aminobenzóico (PABA). Para as tetraciclinas, os mecanismos de resistência envolvidos são por meio de aquisição de plasmídios de resistência, na qual as proteínas (Tet A, B, C e D) são formadas e localizadas na membrana citoplasmática, expulsando o antimicrobiano da célula. A resistência a fosfomicina pode ocasionar devido a resistência por meio de plasmídios que envolve conjugação de fosfomicina e glutatona formando um composto inativo, mutações que alteram o transporte do antimicrobiano para dentro da célula bacteriana que são encontradas nos genes cromossômico *glpT* e *uhpT* e inativações devido a mutações de sua enzima alvo a fosfoenolpiruvato transferase (TRABULSI & ALTERTHUM, 2008, LEVINSON et al., 2010, CEFAR, 2008).

A nitrofurantoína é um antimicrobiano sintético comumente utilizado na prevenção e tratamento de ITU. A atividade antimicrobiana é atribuída à capacidade da bactéria de reduzir a nitrofurantoína e de formar intermediários reativos que causam lesão no DNA bacteriano. O grupo nitro, presente na molécula de nitrofurantoína, é reduzido pela nitroreductase do tipo I em radical nitroso e hidroxilamina tornando o fármaco biologicamente inativo Sandegren et al. (2008) realizaram um estudo do mecanismo de resistência a nitrofurantoína e demonstraram que a resistência em *E. coli* ocorreu devido a mutações nos genes *nsfA* e *nsfB*, que codificam a nitroreductase do tipo I (insensível ao oxigênio) (SANDEGREN et al., 2008). A resistência a nitrofurantoína mediada por plasmídeo foi descrita por Breeze & Obaseiki-Ebor, (1983) e por Rafini & Hansen (1998), essa resistência tem sido descrita com um aumento moderado no CIM (50-70 mg/L), porém o mecanismo desta resistência permanece desconhecida (SANDEGREN et al., 2008).

Levando-se em consideração o fato de que a resistência antimicrobiana é um problema universal crescente e, que para instituir uma política racional do uso de drogas antimicrobianas torna-se necessário o conhecimento dos agentes etiológicos e de seu perfil de resistência ao longo do tempo nos níveis mundial, nacional, regional e, se possível, local. Desta forma, pretende-se com o presente trabalho contribuir para uma análise crítica dos dados epidemiológicos brasileiros de ITU adquirida na comunidade, com ênfase no perfil de resistência aos antimicrobianos utilizados no tratamento desta síndrome clínica.

## OBJETIVOS

### **6. Objetivo geral**

Realizar revisão bibliográfica sobre infecção do trato urinário (ITU) adquirida na comunidade em diferentes regiões do Brasil no período de 2002 a 2012, com ênfase na avaliação da etiologia bacteriana e do perfil de resistência antimicrobiana.

#### **6.1. Objetivos específicos**

Conhecer a prevalência dos agentes etiológicos de infecção do trato urinário recuperados de pacientes brasileiros que adquiriram a infecção na comunidade.

Descrever o perfil de resistência a antimicrobianos utilizados no tratamento clínico das infecções do trato urinário.

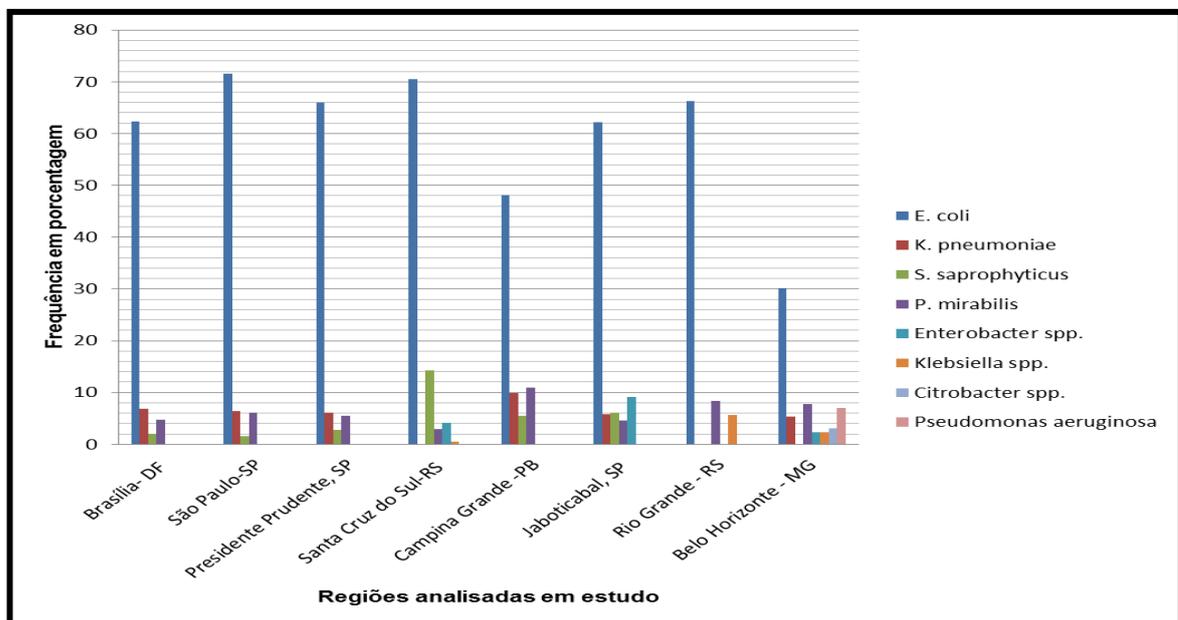
## 7. MATERIAL E MÉTODOS

A bibliografia consultada para redigir a presente monografia foi realizada sob a forma de pesquisa na literatura, utilizando artigos científicos das bases de dados Pubmed, Lilacs, Medline, Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials (Ann-clinmicrob) e Portal Capes; livros de Microbiologia, protocolos estabelecidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e Ministério de Saúde (MS), dentre outros. Foram utilizadas pesquisas com as seguintes palavras-chave: infecções do trato urinário, resistência de uropatógenos a antimicrobianos, ITU adquirida na comunidade e hospitalar, prevalência de uropatógenos, pesquisando-se os textos publicados nas línguas portuguesa e inglesa.

## 8. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir de alguns estudos realizados em cidades de diferentes regiões brasileiras, Centro Oeste, Nordeste, Sudeste, Sul e Norte foi possível verificar as espécies mais prevalentes na ITU adquirida na comunidade, bem como traçar o perfil epidemiológico e de resistência aos antimicrobianos usados para o tratamento desta doença (PIRES et al., 2007, KIFFER et al., 2007, 2008, KOCH et al., 2008, RIEGER et al., 2009, BRAOIOS et al., 2009, COSTA et al., 2010, ARAÚJO et al., 2010 e MASSOLI et al., 2012).

A figura 2 resume os resultados obtidos por estes autores e mostra a distribuição de bactérias responsáveis por ITU adquirida na comunidade em seis cidades brasileiras. *E. coli* foi o agente etiológico mais prevalente em todas as cidades analisadas, em uma frequência maior do que aquela encontrada para as outras espécies da família *Enterobacteriaceae* como *Klebsiella* spp., *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* e *Enterobacter* spp. Em Santa Cruz do Sul ocorreu uma frequência maior de *S. saprophyticus* (14,3%) em relação as frequências desta espécie nas demais cidades incluídas nesta pesquisa.



**Figura 2** Frequência dos uropatógenos recuperados de infecção de trato urinário adquirida na comunidade em cidades de quatro regiões do Brasil.

Fonte: Elaborado pelo autor a partir de outros estudos.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> PIRES et al., 2007, KIFFER et al., 2007, KOCH et al., 2008, RIEGER et al., 2009, BRAOIOS et al., 2009, COSTA et al., 2010, BERALDO-MASSOLI et al., 2012, VILELA, A. P. O, 2009.

O quadro 2 mostra a distribuição dos agentes etiológicos mais prevalentes de ITU no período de 2001 a 2012. Outros uropatógenos isolados em baixa frequência, que não foram comuns a todos os estudos citados na quadro 2, irão constar apenas no texto.

Quadro 2- Frequência dos principais agentes etiológicos de infecções do trato urinário ao longo do tempo em diferentes cidades brasileiras.

| Autor/Cidade/Estado                            | Período   | Nº Urina   | <i>E. coli</i> (%) | <i>k. pneumoniae</i> (%) | <i>Klebsiella</i> spp. (%) | <i>P. mirabilis</i> (%) | <i>Proteus</i> spp. (%) | <i>Enterobacter</i> spp. (%) | <i>S. saprophyticus</i> (%) | <i>P. aeruginosa</i> (%) | <i>Citrobacter</i> spp. (%) |
|--|-----------|------------|--------------------|--------------------------|----------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------------|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| PIRES et al., 2007<br>Brasília/DF              | 2001-2005 | 2443       | 62,4               | 6,8                      | ND                         | 4,7                     | ND                      | ND                           | 2                           | 2,9                      |                             |
| POLLETO et al., 2005<br>Goiânia/GO             | 2002-2003 | 442        | 67,9               | 1,3                      | 1,3                        | 2,5                     | ND                      | ND                           | 1,3                         | ND                       | ND                          |
| KIFFER et al., 2007<br>São Paulo/SP            | 2000-2003 | 37.26<br>1 | 71,6               | 6,4                      | ND                         | 6,1                     | ND                      | ND                           | 1,6                         | 1,8                      | ND                          |
| BRAIOS et al., 2009<br>Presidente Prudente/SP  | 2006-2007 | 12.86<br>9 | 65,9               | 6,07                     | ND                         | 5,51                    | ND                      | 2,88                         | 2,8                         | ND                       | 1,36                        |
| BERALDO-MASSOLI et al., 2012<br>Jaboticabal/SP | 2009      | 80         | 62,5               | 5,81                     | ND                         | 3,7                     | ND                      | 9,1                          | 6,12                        | ND                       | ND                          |
| SILVEIRA et al., 2010<br>Uberaba/MG            | 2007      | 938        | 60,4               | 12                       | ND                         | 3,2                     | ND                      | ND                           | 1,2                         | 7,4                      | ND                          |
| RIEGER et al., 2009<br>Santa Cruz do Sul/RS    | 2001-2006 | 1276       | 70,5               | 0,5                      | 0,7                        | 2,9                     | 1,7                     | 2,9                          | 14,3                        | 0,4                      | ND                          |

Continuação...

| Autor/Cidade/Estado                         | Período          | Nº Urina    | <i>E. coli</i> (%) | <i>k. pneumoniae</i> (%) | <i>Klebsiella</i> spp. (%) | <i>P. mirabilis</i> (%) | <i>Proteus</i> spp. (%) | <i>Enterobacter</i> spp. (%) | <i>S. saprophyticus</i> (%) | <i>P. aeruginosa</i> (%) | <i>Citrobacter</i> spp. (%) |
|---|------------------|-------------|--------------------|--------------------------|----------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------------|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| KOCH et al., 2008<br>Rio Grande/RS          | 2000-2004        | 957         | 66,2               | ND                       | 5,6                        | 8,4                     | ND                      | ND                           | ND                          | ND                       | ND                          |
| MORA et al., 2008<br>Flor do Sertão/SC      | 2006-2007        | 126         | 50                 | ND                       | 18                         | ND                      | 7                       | ND                           | ND                          | ND                       | ND                          |
| COSTA et al., 2010<br>Campina Grande/PB     | 2006-2008        | 566         | 48,2               | 9,9                      | ND                         | 11                      | ND                      | 5,3                          | 5,5                         | 2,5                      | ND                          |
| ARAÚJO et al., 2010<br>Fortaleza/CE         | 2007-2009        | 1076        | 64,7               | ND                       | 14,2                       | ND                      | 4,8                     | 7,1                          | ND                          | ND                       | ND                          |
| VIEIRA et al., 2007<br>Belém/PA             | 2002-2004        | 208         | 69,8               | ND                       | 5,8                        | ND                      | 3,4                     | 7,2                          | 2,9                         | 0,4                      | 2,4                         |
| ARESC <sup>a</sup><br>Brasil                | 2003-2006        | 506         | 73,9               | 6,1                      | ND                         | 3,8                     | ND                      | ND                           | 4,9                         | ND                       | ND                          |
| VILELA, A. P. O, 2009<br>Belo Horizonte/ MG | 2009             | 129         | 30,2               | 5,4                      | 2,3                        | 7,8                     | 2,3                     | 2,3                          | ND                          | 7,0                      | 3,1                         |
| <b>Média</b>                                | <b>2000-2009</b> | <b>4201</b> | <b>61,7</b>        | <b>6,0</b>               | <b>6,8</b>                 | <b>5,4</b>              | <b>3,8</b>              | <b>5,3</b>                   | <b>4,3</b>                  | <b>3,2</b>               | <b>2,3</b>                  |

<sup>a</sup>Antimicrobial Resistance Epidemiology Survey on Cystitis

ND- não detectado

Fonte: Criado pelo autor com dados extraídos dos autores (PIRES et al., 2007, POLLETO et al., KIFFER et al., 2007, BRAOIOS et al., 2009, BERALDO-

MASSOLI et al., 2012, SILVEIRA et al., 2010, RIEGER et al., 2009, KOCH et al., 2008, MORA et al., 2008, COSTA et al., 2010, ARAÚJO et al., 2010, VIEIRA et al., 2007, VILELA, A. P. o, 2009).

Considerando dados da literatura, publicados a partir de 2007 e incluídos nesta pesquisa, foi possível verificar que a frequência de uropatógenos continuou similar ao longo dos anos (Tabela 1). Pires e colaboradores (2007) analisaram a prevalência e susceptibilidade bacteriana das infecções comunitárias do trato urinário, no período de 2001 a 2005, diagnosticadas no Hospital Universitário de Brasília. Os resultados evidenciaram que dentre as 2.433 uroculturas positivas, *E. coli* foi o agente mais frequente (62,4%), seguido pela *K. pneumoniae* (6,8%), *P. mirabilis* (4,7%), *Pseudomonas aeruginosa* (2,9%) e *S. saprophyticus* (2%). Resultado similar foi reportado por Kiffer e colaboradores (2007) em São Paulo, Brasil, onde das 37.261 culturas positivas, *E. coli* apresentou maior prevalência (71,6%), seguido por *K. pneumoniae* (6,4%), *P. mirabilis* (6,1%), *Enterococcus faecalis* (4,8%), *Pseudomonas aeruginosa* (1,8%), *S. saprophyticus* (1,6%), *Enterobacter aerogenes* (1,6%), *Enterobacter cloacae* (1,1) e outros (5%).

Na cidade de Rio Grande, RS, Koch e colaboradores (2008) realizaram um estudo retrospectivo das ITUs baseado nos registros do banco de dados eletrônico de pacientes atendidos no nível ambulatorial no Hospital Universitário (Fundação Universidade Federal do Rio Grande). Neste estudo *E. coli* foi o agente mais prevalentes de ITUs, seguido por *P. mirabilis* e *Klebsiella* sp., na frequência de 66,2%, 8,4% e 5,6%, respectivamente.

Rieger e colaboradores (2009) em Santa Cruz do Sul, RS, analisaram amostras coletadas no período de 2001 a 2006. Os resultados mostraram que nas 1276 uroculturas positivas, o micro-organismo mais prevalente foi *E. coli* (70,5%), seguido por *S. saprophyticus* (14,3%), *Enterobacter* sp. (4,2%), *P. mirabilis* (2,9%) e *Klebsiella* sp. (0,5%).

Na pesquisa realizada por Moura e colaboradores (2008), no município Flor do Sertão, SC, foram analisadas 126 uroculturas no período de 01 de outubro de 2006 a 01 de abril de 2007. Os resultados demonstraram que das 126 amostras 36% foram positivas, e os principais agentes etiológicos recuperados foram de *E. coli* com (50%), *Klebsiella spp.* (18%), *Staphylococcus spp.* (16%), *Proteus spp.* (7%). Braoios e colaboradores (2009) e Costa e colaboradores (2010), em estudos realizados respectivamente em Presidente Prudente, SP e Campina Grande, PB, também demonstraram a maior prevalência de *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* e *S. saprophyticus* como agentes de ITU. Um estudo mais recente realizado em Jaboticabal, SP, por Beraldo-Massoli e colaboradores (2012) mostrou que dentre os micro-organismos recuperados de ITU em pacientes atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS), *E. coli* também foi a espécie mais prevalente (62,25%), seguido por *Enterobacter* sp. (9,13%), *K. pneumoniae* (5,81%), *P. mirabilis* (4,65%) e *S. saprophyticus* (6,12%). Conforme citado, vários são os autores que confirmam *E. coli* como a principal espécie responsável por ITU

tanto na comunidade como hospitalar, seguido por *K. pneumoniae*. Como agentes de ITU não complicada *Enterobacter* sp., *P. mirabilis*, e *S. saprophyticus* são considerados os principais agente, respondendo por 10 a 20% dos casos de ITU em mulheres jovens sexualmente ativas (PIRES et al., 2007, BRAOIOS et al., 2009, KOCH et al., 2008, COSTA, et al., 2010).

Em uma pesquisa realizada por Araújo et al. (2010) foram avaliadas pacientes do sexo feminino portadoras de cistite não complicada adquirida na comunidade. A pesquisa foi realizada no Centro de Especialidades Médicas José de Alencar, em Fortaleza, CE, no período de 01/2007 a 01/2008, sendo analisadas 1076 urinas. Os agentes etiológicos mais prevalentes foram: *E. coli* (64,7%), *Klebsiella* sp. (14,2%), *Enterobacter* sp. (7,1%), *Proteus* sp. (4,8%) e *Staphylococcus* coagulase negativa (4,3%). Outras bactérias menos frequentes foram: *Citrobacter* sp. (2,4%), *Enterococcus* sp. (1,2%) *Staphylococcus aureus* (0,8%) e *Pseudomonas* sp. (0,5%) (ARAÚJO et al., 2010).

No estudo realizado por Vilela, A. P. O. (2009) na cidade de Belo Horizonte – MG foram analisadas 129 amostras recuperadas de ITU de pacientes comunitários no período de janeiro a dezembro de 2008, o resultado demonstrou que os microrganismos mais frequentes foram *E. coli* (30,2%), *P. mirabilis* (7,8%) e *P. aeruginosa* (7,0%).

Em um estudo prospectivo, multicêntrico e multinacional realizado pelo *Antimicrobial Resistance Epidemiology Survey on Cystitis* (ARESC) a prevalência e a susceptibilidade dos patógenos causadores de cistite não complicada em pacientes do sexo feminino foram estudadas. Nove países europeus (Áustria, França, Alemanha, Hungria, Itália, Polônia, Rússia e Holanda) e o Brasil participaram desta pesquisa, que foi realizada entre 2003 a 2006. Os dados brasileiros estão mostrados na tabela 1 e, quando comparados com os valores médios de todos os países participantes, os mesmos foram semelhantes, exceto para *K. pneumoniae* cuja frequência de 6,1% foi maior do que o valor médio de 3,5% (SCHITO et al., 2009). É importante ressaltar que os laboratórios envolvidos seguiram o mesmo protocolo da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas, o que torna os dados bastante relevantes e fidedignos.

Analisando os dados epidemiológicos da pesquisa que envolveu o maior número de pacientes, e que foi realizada em um grande laboratório particular da cidade de São Paulo, Kiffer e colaboradores (2007) demonstraram que o sexo feminino foi o mais acometido por ITU em comparação com o sexo masculino, 88,8% e 11,2%, respectivamente. Além disso, o estudo mostrou que dentro da população feminina, 59,2% estava associada à faixa etária entre 13 e 60 anos de idade, enquanto na população masculina a faixa etária mais acometida foi de

maiores de 60 anos de idade. Já na faixa etária inferior a 4 anos a população masculina apresentou uma taxa de ITU superior, 13,0%, enquanto na população feminina foi de 4,4%.

Em outro estudo realizado em Campina Grande, Paraíba, Brasil em 2010, Costa e colaboradores relataram que no primeiro ano de vida, o número de casos de ITU no sexo masculino foi maior em relação às outras faixas etárias, 8 em 84 amostras (9,5%), e que no sexo feminino foram 9 em 482 (1,9%). Este mesmo estudo verificou que na faixa etária de 1 a 15 anos a variação entre os sexos foi entre 0,4 a 1%; dos 15 aos 60 anos houve maior predomínio no sexo feminino e após os 60 anos, o maior predomínio foi no sexo masculino, 50% contra 34,6% no sexo feminino.

Segundo estudo realizado por Almeida e colaboradores (2007) em Presidente Prudente, São Paulo, Brasil, as ITUs de origem comunitária foi a mais diagnosticada em pacientes do sexo feminino (63%), sendo que a faixa etária de 0 a 15 apresentou uma porcentagem de 48%, já a ocorrência de ITU de origem hospitalar foi maior em pacientes do sexo masculino (68%), com idade acima de 50 anos, onde a maioria desses pacientes fizeram o uso de sonda vesical.

Na pesquisa feita por Araújo e colaboradores (2010) foram analisadas urinas obtidas de pacientes com idade  $\geq 14$  anos, média de 36,6 anos, sendo que 80,2% e 22,2% pertenciam a faixa etária com idade  $\geq 14$  anos e  $>60$  anos, respectivamente. As diferenças entre as faixas etárias estudadas foram estatisticamente significativas, apenas para a infecção devido a *Staphylococcus* coagulase negativa, em mulheres jovens do que no grupo com idade superior a 60 anos.

No estudo feito por Beraldo-Massoli e colaboradores (2012), foram analisadas 80 uroculturas obtidas de pacientes atendidos pelo sistema único de saúde na região de Jaboticabal, SP, o estudo foi dividido em três faixas etárias de 0 a 12 de 13 a 40 e mais de 40. Os resultados mostraram que o sexo feminino apresentou maior frequência com 88% dos casos e o grupo etário mais acometido foi de 13 a 40 (43,0%), sendo essa faixa etária mais propensa a infecção, visto que ocorre períodos menstruais que podem alterar o pH, relações sexuais constantes, gravidez entre outros fatores.

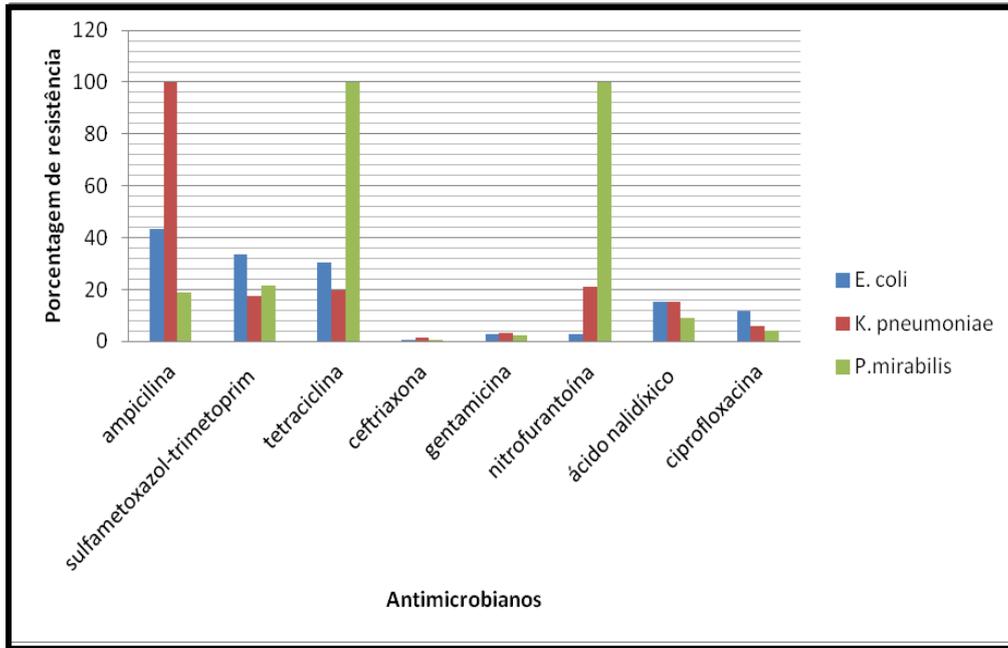
Em outro estudo realizado no município de Maravilha, SC, por Mora e colaboradores (2008), das 126 urinas analisadas 35% foram positivas, dentre essas 89% pertenciam ao sexo feminino mostrando maior prevalência em relação ao sexo masculino, na comparação com a faixa etária os grupos que tiveram maior concentração foi de 20 -30 anos (25%) e acima de 60 anos (25%).

De acordo com Roriz e colaboradores, (2010) nos países em desenvolvimento o cenário não é diferente e a ITU também é uma importante causa de infecção hospitalar. Na Nigéria (2011) Oladeind e colaboradores, observaram que a prevalência de ITU foi significativamente maior no sexo feminino do que nos homens, com uma proporção de 42,80% a 10,20%, sendo a faixa etária de maior prevalência a de 21-30 anos (44,67%) e a faixa etária de menor prevalência foi de 51-60 (24,32%), o agente etiológico mais prevalente foi *E. coli* em ambos os sexos, enquanto *Staphylococcus aureus* foi o predominante em homens. Em Cartagena, na Colômbia, Orozco e colaboradores (2010) realizaram um estudo descritivo e observaram que o sexo feminino teve maior prevalência (82,3%), com maior predomínio em maiores de 15 anos (85,8%) e o agente etiológico mais prevalente *E. coli*, responsável por 69,9% das ITUs ambulatorial e 36,3% em pacientes hospitalizados.

Os dados obtidos pelos autores estudados confirmam que a infecção do trato urinário é uma das doenças que mais leva os pacientes a procurar assistência médica, sendo considerada como uma doença frequente na clínica médica. Uma característica mais relevante desse tipo de infecção é a prevalência no sexo feminino que chega a 70% dos casos (Bail et al., 2006).

Se a frequência de uropatógenos não variou muito ao longo dos anos, o mesmo não pode ser dito com relação ao perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos. Vários são os estudos que mostram o aumento da resistência bacteriana aos antimicrobianos. De acordo com os estudos é importante salientar que os antimicrobianos para os quais são apresentadas maior prevalência de resistência bacteriana são precisamente as drogas de primeira escolha no tratamento empírico de ITU adquirida na comunidade. Um exemplo é a elevada resistência bacteriana ao sulfametoxazol-trimetoprima, um antimicrobiano que possui um histórico de elevado uso no mundo, o que tem contribuído para a falha terapêutica e para a limitação do seu uso no tratamento empírico (KOCH et al., 2008, POLETTTO et al., 2005, MENIN & GRAZZIOTION, 2010).

Em 2007, Kiffer e colaboradores demonstraram o perfil de resistência de alguns antimicrobianos freqüentemente utilizados para o tratamento de pacientes com ITU (Figura 3).



**Figura 3: Perfil de resistência a antimicrobianos de três uropatógenos mais frequentemente isolados de urina de pacientes atendidos em um laboratório particular da cidade de São Paulo.**

Fonte: Adaptado de Kiffer et al., 2007.

Nos resultados relatados por Kiffer e colaboradores (2007), *E. coli* apresentou uma taxa de resistência mais elevada a ampicilina (43,4%), sulfametoxazol-trimetoprim (33,7%) e tetraciclina (30,5%), enquanto que em *K. pneumoniae* foram observadas expressivas taxas de resistência a nitrofurantoína (21,2%), tetraciclina (19,8%), sulfametoxazol-trimetoprim (17,7%) e ácido nalidíxico (15,2%). Os isolados de *P. mirabilis* foram 100% resistentes a nitrofurantoína, enquanto que os valores obtidos para *E. aerogenes* e *E. cloacae* foram 21,2% e 39,6%, respectivamente. Segundo dados epidemiológicos *E. coli* e *Enterococcus* spp. são geralmente sensíveis a nitrofurantoína, enquanto que a maioria das espécies de *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. e *Enterobacter* spp. são resistentes (BRUNTON et al., 2012). *P. mirabilis* foi o micro-organismo que apresentou menor resistência, com taxas consideráveis para sulfametoxazol-trimetoprim (21,5%) e ampicilina (18,9%).

Koch e colaboradores (2008), observaram a maior prevalência de resistência a, cefalotina (56,6%) Nitrofurantoína (56,7%), sulfametoxazol-trimetoprima (47,1%) e ácido nalidíxico (45,3%) foi verificada em *Klebsiella* sp. (35%), seguido por *P. mirabilis* (33,1%) em relação a cefalotina (56,4%), nitrofurantoína (60,0%), ácido nalidíxico (35,0%) e sulfametoxazol-trimetoprima (53,3%) e *E. coli* (21,7%) cefalotina (44,6%), nitrofurantoína (14,4%), ácido nalidíxico (25,2%) e sulfametoxazol-trimetoprima (46,1%), contrastando com

outros estudos. As maiores taxas de resistência bacteriana foram observadas para sulfametoxazol-trimetoprima (46,9%) e cefalotina (46,7%), seguido por ácido nalidíxico (27,6%) e nitrofurantoína (22,3%). Na análise da evolução temporal da resistência bacteriana apenas o ácido nalidíxico apresentou aumento estatisticamente significativo da resistência bacteriana, com crescimento anual de 5%, enquanto que a ciprofloxacina mostrou uma tendência decrescimento anual (3,8%). No estudo de Vilela, (2009) os uropatógenos recuperados de ITU de pacientes comunitários em 2008 mostraram se mais resistentes aos antimicrobianos citados na ordem decrescentes ampicilina e nitrofurantoína (76,02%), cefalotina, cefotaxima, ceftriaxona (75%), gentamicina (69,23%), aztreonam, ceftazidima (66,67%) e norfloxacina (50%).

Já no estudo de Rieger e colaboradores (2009) os antimicrobianos para os quais os uropatógenos se mostraram mais resistentes, em ordem decrescente, foram ampicilina, amoxicilina, ácido pipemídico, sulfametoxazol-trimetoprima, ácido nalidíxico e tetraciclina. Em relação ao perfil de resistência bacteriana em agentes de ITU adquirida na comunidade no Brasil, o estudo de Costa e colaboradores (2010) mostraram elevada incidência de resistência dos diversos tipos de micro-organismos frente às quinolonas. Especialmente com relação a *E. coli*, a taxa de resistência foi de 21,32% para ciprofloxacina, 23,00% para norfloxacina, 38,37% para o ácido nalidíxico e 37,64% para o ácido pipemídico. Dados de um estudo conduzido por Menin e colaboradores (2010) na cidade de Campus de Erechim, RS, confirmam o aumento da resistência dos uropatógenos. Um alto índice de resistência à ampicilina (69,44%) e sulfametaxazol-trimetropima (63,63%) adverte que estes fármacos devem ser utilizados somente após ter sido realizado o antibiograma, cujo resultado mostre que a bactéria é sensível a estes antimicrobianos. Em 2012, novamente foi verificada maior taxa de resistência aos antimicrobianos de escolha para o tratamento de pacientes com ITU. O estudo de Beraldo-Massoli et al. (2012), realizado na região de Jaboticabal, SP, a ampicilina também foi o antimicrobiano em que as bactérias isoladas mostraram maior índice de resistência (55%), seguido por tetraciclina (51%), ácido nalidíxico (45%), ácido pipemidico e sulfametoxazol-trimetoprima (39%), amoxilina (33%), ceftazidina (26%), norfloxacina (24%), cloranfenicol (18%), cefalotina (15%). A frequência de resistência aos antimicrobianos encontradas no estudo de Araújo et al. (2010) foi em ordem decrescente: sulfametoxazol-trimetoprima (63,7%), ampicilina (39,8%), norfloxacina (7,5%), ceftriaxona (55%) e gentamicina (3,5%).

Por fim, ressalta-se que o uso indiscriminado dos antimicrobianos pode causar a resistência bacteriana a médio e longo prazo, uma vez que as bactérias que possuem genes

relacionados à resistência, são passadas de uma bactéria para outra por meio de plasmídios, situação que preocupa cada vez mais os pesquisadores, pois, com o passar dos anos vem aparecendo novas resistências, especialmente a antibióticos de segunda e terceira gerações (MASSOLI et al., 2012).

Quadro 3- Perfil de resistência a antimicrobianos dos principais agentes etiológicos isolados de infecções do trato urinário ao longo do tempo em diferentes cidades brasileiras.

| Autor/ Cidade/Estado                | TET<br>(%)    |                      |                     | SUT<br>(%)    |                      |                     | CFL<br>(%)    |                      |                     | NAL<br>(%)    |                      |                     | NIT<br>(%)    |                      |                     | AMP<br>(%)    |                      |                     | PIP<br>(%)    |                      |                     | CFO<br>(%)    |                      |                     |
|-------------------------------------|---------------|----------------------|---------------------|---------------|----------------------|---------------------|---------------|----------------------|---------------------|---------------|----------------------|---------------------|---------------|----------------------|---------------------|---------------|----------------------|---------------------|---------------|----------------------|---------------------|---------------|----------------------|---------------------|
|                                     | <i>E.coli</i> | <i>K. pneumoniae</i> | <i>P. mirabilis</i> |
| KOCH et al., 2008<br>Rio Grande/RS  | -             | -                    | -                   | 46,1          | 47,1                 | 53,3                | 44,6          | 56,6                 | 56,4                | 25,2          | 45,3                 | 35,0                | 14,4          | 57,7                 | 60,0                | -             | -                    | -                   | -             | -                    | -                   | -             | 26,6                 | 32,9                |
| KIFFER et al., 2007<br>São Paulo/SP | 30,5          | 19,8                 | 100                 | 33,7          | 17,7                 | 21,5                | 13,9          | 7,6                  | 3,1                 | 15,5          | 15,2                 | 8,9                 | 2,9           | 21,2                 | 100                 | 43,4          | 100                  | 18,9                | -             | -                    | -                   | -             | -                    | -                   |

Continuação...

| ARAÚJO et al., 2010<br>Fortaleza/CE | BRAOIOS et al., 2009<br>Presidente Prudente/SP | COSTA et al., 2010<br>Campina Grande/PB | Autor/ Cidade/Estado |                      |                     | TET<br>(%) | SUT<br>(%) | CFL<br>(%) | NAL<br>(%) | NIT<br>(%) | AMP<br>(%) | PIP<br>(%) | CFO<br>(%) |
|-------------------------------------|--|---|----------------------|----------------------|---------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|                                     |  |   | <i>E.coli</i>        | <i>K. pneumoniae</i> | <i>P. mirabilis</i> |            |            |            |            |            |            |            |            |
| -                                   | 29,1   | -                                       | <i>E.coli</i>        | -                    |                     |            |            |            |            |            |            |            |            |
| -                                   | 35,5   | -                                       | <i>K. pneumoniae</i> | -                    |                     |            |            |            |            |            |            |            |            |
| -                                   | 95,6   | -                                       | <i>P. mirabilis</i>  | -                    |                     |            |            |            |            |            |            |            |            |
| 43,6                                | 38   | 45,75                                   | <i>E.coli</i>        |                      |                     |            |            |            |            |            |            |            |            |
| 29,9                                | 18,4   | 28,60                                   | <i>K. pneumoniae</i> |                      |                     |            |            |            |            |            |            |            |            |
| 22,2                                | 53,6   | 41,90                                   | <i>P. mirabilis</i>  |                      |                     |            |            |            |            |            |            |            |            |
| -                                   | 41   | -                                       | <i>E.coli</i>        |                      |                     |            |            |            |            |            |            |            |            |
| -                                   | 7,9  | -                                       | <i>K. pneumoniae</i> |                      |                     |            |            |            |            |            |            |            |            |
| -                                   | 20,3   | -                                       | <i>P. mirabilis</i>  |                      |                     |            |            |            |            |            |            |            |            |
| 14,1                                | -  | 38,37                                   | <i>E.coli</i>        |                      |                     |            |            |            |            |            |            |            |            |
| 11,8                                | -  | 37,5                                    | <i>K. pneumoniae</i> |                      |                     |            |            |            |            |            |            |            |            |
| 16,1                                | -  | 30,6                                    | <i>P. mirabilis</i>  |                      |                     |            |            |            |            |            |            |            |            |
| 9,4                                 | 4,0  | 7,01                                    | <i>E.coli</i>        |                      |                     |            |            |            |            |            |            |            |            |
| 23,1                                | 17,7   | 23,2                                    | <i>K. pneumoniae</i> |                      |                     |            |            |            |            |            |            |            |            |
| 92,3                                | 88,4   | 41,9                                    | <i>P. mirabilis</i>  |                      |                     |            |            |            |            |            |            |            |            |
| 52,8                                | 52,1   | -                                       | <i>E.coli</i>        |                      |                     |            |            |            |            |            |            |            |            |
| 96,1                                | 94,7   | -                                       | <i>K. pneumoniae</i> |                      |                     |            |            |            |            |            |            |            |            |
| 51,1                                | 57,9   | -                                       | <i>P. mirabilis</i>  |                      |                     |            |            |            |            |            |            |            |            |
| -                                   | -  | 37,64                                   | <i>E.coli</i>        |                      |                     |            |            |            |            |            |            |            |            |
| -                                   | -  | 37,5                                    | <i>K. pneumoniae</i> |                      |                     |            |            |            |            |            |            |            |            |
| -                                   | -  | 30,60                                   | <i>P. mirabilis</i>  |                      |                     |            |            |            |            |            |            |            |            |
| -                                   | -  | -                                       | <i>E.coli</i>        |                      |                     |            |            |            |            |            |            |            |            |
| -                                   | -  | -                                       | <i>K. pneumoniae</i> |                      |                     |            |            |            |            |            |            |            |            |
| -                                   | -  | -                                       | <i>P. mirabilis</i>  |                      |                     |            |            |            |            |            |            |            |            |

Continuação...

| Autor/ Cidade/Estado                           | TET<br>(%)    |                      |                     | SUT<br>(%)    |                      |                     | CFL<br>(%)    |                      |                     | NAL<br>(%)    |                      |                     | NIT<br>(%)    |                      |                     | AMP<br>(%)    |                      |                     | PIP<br>(%)    |                      |                     | CFO<br>(%)    |                      |                     |
|--|---------------|----------------------|---------------------|---------------|----------------------|---------------------|---------------|----------------------|---------------------|---------------|----------------------|---------------------|---------------|----------------------|---------------------|---------------|----------------------|---------------------|---------------|----------------------|---------------------|---------------|----------------------|---------------------|
|  | <i>E.coli</i> | <i>K. pneumoniae</i> | <i>P. mirabilis</i> |
| VILELA, A. P. O,<br>2009<br>Belo Horizonte/ MG | -             | -                    | -                   | 54,05         | -                    | -                   | -             | 75                   | 69,23               | -             | -                    | -                   | -             | 66,67                | 76,02               | 67,57         | 100                  | 76,02               | -             | -                    | -                   | -             | -                    | -                   |
| <b>Média</b>                                   | <b>29,8</b>   | <b>27,7</b>          | <b>97,8</b>         | <b>43,53</b>  | <b>23,62</b>         | <b>32,08</b>        | <b>33,2</b>   | <b>24,0</b>          | <b>26,6</b>         | <b>23,3</b>   | <b>27,5</b>          | <b>22,65</b>        | <b>7,5</b>    | <b>28,6</b>          | <b>76,52</b>        | <b>49,4</b>   | <b>96,9</b>          | <b>42,63</b>        | <b>37,64</b>  | <b>37,5</b>          | <b>30,60</b>        | <b>-</b>      | <b>26,6</b>          | <b>32,9</b>         |

TET=Tetraciclina, SUT= sulfametoazol-trimetoprima, CFL= cefalotina, NAL= ácido nalidíxico, NIT= nitrofurantoína, AMP= Ampicilina, PIP= ácido Pipemidico, CFO= Cefoxitina,

Fonte: Elaborado pelo autor a partir de outros estudos (KIFFER et al., 2007, KOCH et al., 2008, COSTA et al., 2010, BRAOIOS et al., 2009, ARAÚJO et al., 2010, VILELA, A. P. O, 2009).

## 9. CONCLUSÃO

A partir da análise dos dados, obtidos pelos autores em diferentes cidades brasileiras no período avaliado (2001-2012), o agente etiológico mais prevalente na ITU adquirida na comunidade, foi a *Escherichia coli*. As outras espécies da família *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* e *Enterobacter* sp.) e o *Staphylococcus saprophyticus* ocorreram em frequências bem menores do que aquelas obtidas para *E. coli*.

Os estudos evidenciaram que a prevalência da infecção do trato urinário e os agentes etiológicos relacionados podem variar de acordo com o gênero e faixa etária dos pacientes.

A taxa de resistência aos antimicrobianos de primeira escolha na terapêutica da ITU mostrou-se elevada na maioria dos estudos, principalmente para sulfametoxazol/trimetoprima, tetraciclina e ampicilina.

Levantamentos periódicos da prevalência e do perfil de susceptibilidade a antimicrobianos dos agentes etiológicos de ITU devem ser incentivados. Como mostrou o presente estudo, faz-se necessário alertar à Vigilância Sanitária e a comunidade médica quanto às crescentes taxas de resistência também no grupo de antimicrobianos de escolha no tratamento de ITU, uma vez que são preocupantes os dados encontrados no presente trabalho.

Como conclusão geral deve-se levar em conta a máxima aceitação quanto à escolha dos antimicrobianos para uso clínico: quanto mais regionalizado o perfil de susceptibilidade das bactérias de interesse clínico, menor o empirismo terapêutico e mais provável a eficácia da droga escolhida. É reforçar o uso do antibiograma, se não for usado pelo ou menos usar os resultados do antibiograma para estudos periódicos.

## BIBLIOGRAFIA

ALMEIDA, M.C., SIMÕES, M.J.S., RADDI, M. S. G. **Ocorrência de infecção urinária em pacientes de um hospital universitário.** Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada 28: 215-219, 2007.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA – ANVISA. **Manual de microbiologia clínica para o controle de infecção relacionada à assistência à saúde: Módulo 3: Principais Síndromes Infeciosas.** 2012.

ANVISA, 2007. Disponível em:

[http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede\\_rm/cursos/rm\\_controle/opas\\_web/modulo3/pop\\_mecanismo.htm](http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo3/pop_mecanismo.htm). Acesso 21 -02- 2013.

BAIL, L.; ITO, C. A. S.; ESMERINO, L. A. - **Infecção do Trato urinário: Comparação** entre o perfil de susceptibilidade e a terapia empírica com antimicrobianos. Revista Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, v. 38(1) 51-56, 2006.

BARROS, M. S. B.; MENEZES, M. M. M.; ALMEIDA, M. B.; BRITO, A. M. G.; PINHEIRO, M. S. **Infecção do Trato Urinário na Infância: Perfil de Isolados em Uroculturas e Suscetibilidade aos Antimicrobianos em um Laboratório Clínico de Aracaju, SE.** *NewsLab* - edição 107 – 2011.

BLATT, J. M.; MIRANDA, M. C. **Perfil dos microrganismos causadores de infecções do trato urinário em pacientes internados.** Revista Panamericana de Infectologia, 7(4): 10-14 2005.

BERALDO-MASSOLI, M. C; NARDI, C. P. P; MAKINO, L. C; SCHOCKEN-ITURRINO, R. P. **Prevalência de infecções urinárias em pacientes atendidos pelo sistema único de saúde e sua susceptibilidade aos antimicrobianos.** Medicina (Ribeirão Preto); 45(3): 318-21/ 2012.

BRAOIOS, A; TURATTI, T. F; MEREDIJA, L.C.S; CAMPOS, T.R.S; DENADAI, F.H.M. **Infecções de trato urinário em pacientes não hospitalizados: etiologia e padrão de resistência aos antimicrobianos.** Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial. Rio de Janeiro, v.45, n.6, Nov. / Dec., 2009.

BREEZE, A.S, OBASEIKI-EBOR E.E. **Transferable nitrofurantoin resistance conferred by R-plasmids in clinical isolates of Escherichia coli.** J Antimicrob Chemother 1983; 12: 459–67.

BRUNTON, L. L; CHABNER, B. A; KNOLLMANN, B. C. As bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman. 12ª ed. McGraw-Hill, 2012.

CASTRO, R.A; LOPES, H.V; OLIVEIRA, R.B; RIBEIRO, R.M; ROSSI, P; SIMÕES, R; STEIN, A.T; TAVARES, W. **Infecção Urinária Não-Complicada na Mulher: Tratamento.** Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar. Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de saúde suplementar – AMBANS, 2011.

CEFAR DIAGNÓSTICA LTDA. Informativo cefar de microbiologia- fosfomicina. Ano IV - Ed. 30 - Nov/Dez/2008 - Circulação Bimestral.

CORREIA, C; COSTA, E; PERES, A; ALVES, M; POMBO, G; ESTEVINHO, L. **Etiologia das infecções do tracto urinário e sua susceptibilidade aos antimicrobianos.** Acta Med Port; 20: 543-549 2007.

CORRÊA, E. F; MONTALVÃO, E. R. **Infecção do trato urinário em geriatria.** Estudos, Goiânia, v. 37, n. 7/8, p. 625-635, jul./ago. 2010.

COSTA, L. C; BELÉM, L. F; SILVA, P. M. F; PEREIRA, H. S; SILVA JÚNIOR, E. D; LEITE, T. R; PEREIRA, G. J. S. **Infecções urinárias em pacientes ambulatoriais: prevalência e perfil de resistência aos antimicrobianos.** Revista Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, v. 42(3): 175-180, 2010.

FERREIRA, A. **Estudo multicêntrico com fosfomicina trometamol em cistites agudas não complicadas em dose única / Multicentric study.** RBM rev. bras. med; 60(11): 889-892, nov. 2003.

F.M. Goñi and H. Ostolaza. **E. coli  $\alpha$ -hemolysin: a membrane-active protein toxin.** Brazilian Journal of Medical and Biological Research (1998) 31: 1019-1034 ISSN 0100-879X.

GRABE, M; BJERKLUND-JOHANSEN, T.E; BOTTO, H; ÇEK M, NABER, K.G; TENKE, P; WAGENLEHNER, F. **Guidelines on Urological Infections.** European Association of Urology, 2011.

GUIMARÃES, D. O; MOMESSO, L. S; PUPO, M. T. **Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e Desenvolvimento de novos agentes.** Quim. Nova, Vol. 33, No. 3, 667-679, 2010.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado de Fisiologia Médica.** 11ª ed. Rio de Janeiro, Elsevier Ed., 2006.

HEILBERG, I. P.; SCHOR, N. **Abordagem diagnóstica e terapêutica na infecção do trato urinário.** Rev. Assoc. Med. Bras. 49(1):109-116, 2003.

HORNER, R.; VISSOTTO, R.; MASTELLA, A.; SALLA, A.; MENEGNTTI, B.; FORNO, NLFD, Righi RA, Oliveira LO. **Prevalência de Microorganismos em Infecções do Trato Urinário de pacientes atendidos no Hospital Universitário de Santa Maria.** Rev. Bras. Anal. Clin. 38 (3):147-150, 2006.

JUNIOR, M.A.S.; FERREIRA, E.S.; CONCEIÇÃO, G.C. **Betalactamases de espectro ampliado (ESBL): um importante mecanismo de resistência bacteriana e sua detecção no laboratório clínico.** Newslab, edição 63, 2004. p. 152-174.

JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**, 11<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2008.

KIFFER, C. R.; MENDES, C.; OPLUSTIL, C. P.; SAMPAIO, J. L. **Antibiotic Resistance and Trend of Urinary Pathogens in General Outpatients from a Major Urban City.** *Section of Microbiology, Fleury Institute, Sao Paulo, SP, Brazil*, Vol. 33 (1): 42-49, January - February, 2007.

KOCH, C. R; RIBEIRO, J. C; SCHNOR, O. H; ZIMMERMANN, B. S; MÜLLER, F. M; D'AGOSTIN, J; MACHADO, V; ZHANG, L. **Resistência antimicrobiana dos uropatógenos em pacientes ambulatoriais, 2000- 2004.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 41(3):277-281, 2008.

Bontrager, K.L.; Lampignano, J.P. **Tratado De Posicionamento Radiográfico E Anatomia Associada (Tradução Da 7ª Edição).** Editora Elsevier, ISBN: 9788535234381, 2010.

LEVINSON, W. **Microbiologia Médica e Imunologia.** 10<sup>a</sup> ed. Artmed. 2010.

LOPES HV, TAVARES W. **Infecções do Trato Urinário- Diagnóstico.** Projeto Diretrizes: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2004.

LOPES HV, TAVARES W. **Infecções do Trato Urinário não complicadas- Tratamento.** Projeto Diretrizes: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2004.

LUCCHETTI, G.; SILVA, A. J.; UEDA, S. M. Y.; PEREZ, M. C. D.; MIMICA, L. M. J. **Infecções do trato urinário: análise da frequência e do perfil de sensibilidade dos agentes**

**causadores de infecções do trato urinário em pacientes com cateterização vesical crônica.** J Bras Patol Med Lab, v. 41, n. 6, p. 383-9, dez. 2005.

MADIGAN, M. T.; NARTINKO, J. M.; DUNLAP, P. V; CLARK, D. P. **Microbiologia de Brock.** 12<sup>a</sup> ed. Porto Alegre: Artmed. 2010.

MARTINO, M. DV.; TOPOROVSKI, J.; MIMICA, I. M. **Métodos bacteriológicos de triagem em infecções do trato urinário na infância e adolescência.** Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil. J Bras Nefrol, 24(2): 71-80, 2002.

MENEZES, E. A.; CARNEIRO, H. M.; CUNHA, F. A.; OLIVEIRA, I. R. N.; ÂNGELO, M. R. F.; SALVIANO, M. N. C. **Frequência de Microrganismos Causadores de Infecções Urinárias Hospitalares em Pacientes do Hospital Geral de Fortaleza.** RBAC, vol. 37(4): 243-246, 2005.

MENIN, V. T.; GRAZZIOTIN, N. A. **Infecções do Trato Urinário Diagnosticadas no Laboratório Universitário da URI - Campus de Erechim/RS.** RBAC, vol. 42(4): 307-310, 2010.

MORA, J. F.; MENEZES, I.; REQUIA, M. K.; SARDIGLIA, C. U. **Perfil dos Pacientes com Infecções do Trato Urinário Diagnosticados no Município de Flor do Sertão – SC\*.** Revista Brasileira de Análises Clínicas, v. 40(4): 321-323, 2008.

NARDOZZA, J.; REIS, R. B.; CAMPOS, R. S. M. **MANU: Manual de Urologia** / editores Archimedes. São Paulo: PlanMark, 2010.

NICOLLE, L.E., AMMI Canada Guidelines Committee. **Complicated urinary tract infection in adults.** Can J Infect Dis Med Microbiol;16 (6):349-360, 2005.

NICOLLE, L.E., **Update in Adult Urinary Tract Infection.** Curr Infect Dis Rep (2011) 13:552–560.

PAIVA, M. C.; NASCIMENTO, A. M.A.; CAMARGO, I. L. B. C.; LIMA-BITTENCOURT, C.I.; NARDI, R.M.D: **The first report of the *qnrB19*, *qnrS1* and *aac(6')Ib-cr* genes in urinary isolates of ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* in Brazil.** Mem Inst Oswaldo Cruz 2012, 107(5):687-689.

PIRES, M.C.S.; FROTA, K.S.; JÚNIOR, P.O.M. **Prevalence and bacterial susceptibility of community acquired urinary tract infection in University Hospital of Brasília, 2001 to 2005.** Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 40 (6), 2007.

POLETTI, K. Q.; REIS, C. – **Susceptibilidade antimicrobiana de uropatógenos em pacientes ambulatoriais na Cidade de Goiânia, GO.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 38(5): 416 – 420, set-out, 2005.

RAFII, F.; HANSEN, E. B.; **Isolation of nitrofurantoin-resistant mutants of nitroreductase-producing Clostridium sp. strains from the human intestinal tract.** Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 1121–6.

RIEGER, A.; FERRUGEM, F.; HORTAS, G.; OLIVEIRA, C. F.; CARNEIRO, M.; HORTA, J. A. **Prevalência de patógenos bacterianos e susceptibilidade aos antimicrobianos em infecções do trato urinário de amostras ambulatoriais.** RBAC, vol. 41(2): 87-89, 2009.

RODRIGUES, T. M.; GRIECO, A. S.; SIMÕES, F. A.; CASTILHO, L. N. **Como diagnosticar e tratar infecção urinária.** Revista Brasileira de Medicina, V. 67, Editora Moreira Jr. Dez/2010.

SAHM, D. F.; THORNSBERRY, C.; MAYFIELD, D. C.; JONES, M. E.; KARLOWSKY, J. A. - **Multidrug-resistant urinary tract isolates of Escherichia coli: prevalence and patients demographics in the United States in 2000.** American Society for Microbiology (ASM) - Antimicrob Agents Chemother: 45(5): 1402–1406, May, 2001.

SANDEGREN, L.; LINDQVIST, A.; KAHLMEYER, G.; ANDERSSON, A. I. **Nitrofurantoin resistance mechanism and fitness cost in Escherichia coli.** Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 62, 495–503, 2008.

SHEEIN, N. S. **Urinary tract infection.** MEDICINE 39:7; Elsevier Ltd. All rights reserved, 2011.

SCHITO, G. C.; NABER, K. G.; BOTTO, H.; PALOUD, J.; MAZZEI, T.; GUALCO, L.; MARCHESEM A. **The Ares study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens in uncomplicated urinary tract infections.**

SILVA, C. O.; FARIAS, T. F. F.; SANTOS, A. L.; FRANÇOLIN, C.; SVIDZINSKI, T. I. E. **Infecções urinárias de origem bacteriana diagnosticadas em Umuarama-Pr.** Rev. Bras. Anal. Clin., V.39(1): 59-61, 2007.

TIBA, M. R.; YANO, T.; LEITE, D. S. **Genotypic characterization of virulence factors in Escherichia coli strains from patients with cystitis.** Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo. 50(5): 255-260, 2008.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. E.; CASE, C. L. **Microbiologia**. 8ª edição, Porto Alegre, Artmed, 2005.

VIEIRA, J. M. S.; SARAIVA, R. M. C.; MENDONÇA, L. C. V.; FERNANDES, V. O.; PINTO, M. R. C.; VIEIRA, A. B. R. **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., v. 39(2): 119-121, 2007.

VILELA, ANA PAULA OLIVEIRA. **Prevalência anual e perfil de susceptibilidade de microrganismo isolados de infecções comunitárias e nosocomiais em hospitais particulares de Belo Horizonte – MG**. Departamento de Microbiologia, Instituto de Ciências Biológicas – UFMG, Belo Horizonte, MG, 2009.