



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – UFPI**  
**CAMPUS SENADOR HELVÍDIO NUNES DE BARROS – CSHNB**

**RANYCE RANNA LIRA VALENTIM**

**PERFIL DE SUSCETIBILIDADE ANTIMICROBIANA DE ENTEROBACTÉRIAS  
ISOLADAS A PARTIR DE INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO (ITU) EM  
PACIENTES AMBULATORIAIS EM TERESINA-PI**

**PICOS  
2014**

Eu, **Ranyce Ranna Lira Valentim**, abaixo identificado(a) como autor(a), autorizo a biblioteca da Universidade Federal do Piauí a divulgar, gratuitamente, sem ressarcimento de direitos autorais, o texto integral da publicação abaixo discriminada, de minha autoria, em seu site, em formato PDF, para fins de leitura e/ou impressão, a partir da data de hoje.

Picos-PI, 18 de julho de 2014.

*Ranyce Ranna Lira Valentim.*

Assinatura

**FICHA CATALOGRÁFICA**  
**Serviço de Processamento Técnico da Universidade Federal do Piauí**  
**Biblioteca José Albano de Macêdo**

**V155p** Valentim, Ranyce Ranna Lira.  
Perfil de suscetibilidade antimicrobiana de enterobactérias isoladas: a partir de infecção do trato urinário (ITU) em pacientes ambulatoriais em Teresina-PI / Ranyce Ranna Lira Valentim. – 2013.  
CD-ROM : il; 4 ¾ pol. (40 p.)

Monografia(Licenciatura em Ciências Biológicas) – Universidade Federal do Piauí. Picos-PI, 2013.  
Orientador(A): Prof.Dr. Franklin Gerônimo Bispo Santos

1. Antimicrobiana. 2. Enterobactérias. 3. Infecção Urinária. 4. Perfil de Sensibilidade. I. Título.

**CDD 616.6**

RANYCE RANNA LIRA VALENTIM

**PERFIL DE SUSCETIBILIDADE ANTIMICROBIANA DE ENTEROBACTÉRIAS  
ISOLADAS A PARTIR DE INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO (ITU) EM  
PACIENTES AMBULATORIAIS EM TERESINA-PI**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentada ao curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Piauí, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros, como requisito parcial para obtenção do título de Graduado em Licenciatura em Ciências Biológicas.

Orientador: Dr. Franklin Gerônimo Bispo Santos

**Picos  
2014**

RANYCE RANNA LIRA VALENTIM

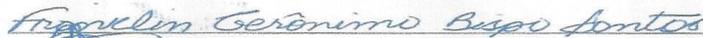
**Perfil de suscetibilidade antimicrobiana de enterobactérias isoladas a partir de infecção do trato urinário (ITU) em pacientes ambulatoriais em Teresina PI**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentada ao curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Piauí, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros, como requisito parcial para obtenção do título de Graduado em Licenciatura em Ciências Biológicas.

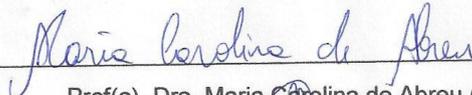
Orientador: Dr. Franklin Gerônimo Bispo Santos.

Aprovado em 10 / 03 / 2014

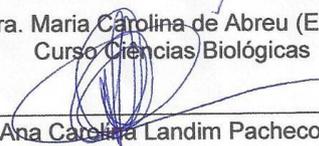
**BANCA EXAMINADORA:**



Prof. Dr. Franklin Gerônimo Bispo Santos (Orientador)  
Curso Ciências Biológicas



Prof(a). Dra. Maria Carolina de Abreu (Examinadora)  
Curso Ciências Biológicas

  
Prof(a). Dra. Ana Carolina Landim Pacheco (Examinadora)

À Deus pelo infinito amor, a meu pai e  
minha mãe pela educação cristã  
desde os primeiros dias de minha  
vida.

## AGRADECIMENTOS

À **Deus** que me deu forças e esperança para superar tantos obstáculos e alcançar esta meta.

A equipe do Laboratório de Microbiologia, Dra. **Roselane Costa**, Dr. **Marcio Nobre**, Dra. **Maria das Dores** pela gentileza com que sempre me auxiliaram, em especial ao Dr. **David Valentim** que disponibilizou o laboratório para a realização de minha pesquisa.

Ao meu orientador Dr. **Franklin Bispo**, pelas experiências e conhecimento profissional repassado.

Ao meu pai **Jonatas Valentim**, pelas orações e incentivo permanente para meu crescimento profissional.

A minha mãe **Josenir Valentim**, pelos exemplos de moral e de valores humanos, desde os meus primeiros anos de vida.

Aos meus irmãos **Rayzza Valentim**, **Samuel Valentim**, em especial a **Rhaice Valentim** pelo companheirismo e amizade durante todos esses anos.

A meu namorado **Daniel Guimarães**, pelos conselhos, palavras de conforto nos dias de dificuldades e pela sua total compreensão.

As minhas amigas de sala: **Layana Nascimento**, **Nagylla Costa**, **Samara Carvalho** e **Ana Rafaela**. Quero agradecer de coração pela paciência que tiveram comigo nos dias de seminário, provas etc...

Quero agradecer a toda minha família e todos que acreditaram em mim e no crescimento trazido por esse estudo.

Pois todas as coisas foram criadas  
por Deus, e tudo existe por meio dele  
e para ele. Gloria a Deus para  
sempre! Amém.

Rm 11: 36  
(Bíblia Sagrada)

## RESUMO

A infecção urinária consiste na colonização microbiana da urina e o perfil de suscetibilidade requer monitoramento para fornecer informações de novas escolhas terapêuticas e evitar a seleção de microrganismos resistentes. Paralelamente, o aumento da resistência bacteriana ocasiona dificuldades no controle de infecções e colabora para o aumento dos custos do sistema de saúde. No período de janeiro a abril de 2013 foram isoladas em Agar TIGUE e CLED 3.837 amostras bacterianas de pacientes ambulatoriais. Posteriormente, os isolados foram submetidos à avaliação do perfil de sensibilidade antimicrobiana em disco, de acordo com as normas do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI). *Escherichia coli* foi o microrganismo mais frequente, perfazendo 415 amostras (46,9%). Paralelamente, foram isolados 122 amostras (13,8%) de *Klebsiella pneumoniae* e 23 (4%) de *Proteus mirabilis*. Quanto ao perfil de suscetibilidade *in vitro*. *E. coli* apresentou resistência à ampicilina (58%) e sulfazotrin (51%). Por outro lado, todos os isolados mostraram-se sensíveis aos carbapenems (ertapenem e meropenem) e parcialmente sensíveis às cefalosporinas: (cefepima, cefotaxima e ceftazidima com 95%) e aos aminoglicosídeos: gentamicina (91,8%) e amicacina (88,2%). Posteriormente, os isolados de *K. pneumoniae* mostraram-se resistentes à cefalotina (46,7%), sulfazotrin (45%) e ácido nalidíxico (34,4%). Foram sensíveis aos antimicrobianos na seguinte ordem: ertapenem (100%), meropenem (100%), amicacina (94,3%), gentamicina (86,1%), cefepima e ceftazidima (81,5%), ácido nalidíxico (65,5%), nitrofurantoína e sulfazotrin (54,9%). Os isolados *P. mirabilis* mostraram-se resistentes em maior índice à nitrofurantoína (91,3%) e ampicilina (52,8%). Entretanto, houve elevada sensibilidade (acima de 50%) para os demais antibióticos testados. Todos os isolados mostraram-se sensíveis aos antibióticos pertencentes à classe dos carbapenêmicos.

**Palavras-chaves:** Antimicrobianos, Enterobactérias, Infecção urinária, Perfil de sensibilidade

## ABSTRACT

Urinary tract infection is the colonization of urine and microbial susceptibility profile requires monitoring to provide information of new therapeutic choices and avoid the selection of resistant microorganisms . In parallel , increased bacterial resistance causes difficulties in controlling infections and contributes to the rising costs of health care . In the period January-April 2013 were isolated in Tigue Agar and CLED 3.837 bacterial samples from outpatients . Subsequently , the isolates were subjected to evaluation of antimicrobial susceptibility disk profile according to the standards of the Clinical and Laboratory Standards Institute ( CLSI ) . *Escherichia coli* is the most frequent microorganism , comprising 415 samples ( 46.9 %). Meanwhile, the 122 samples (13.8%) of *Klebsiella pneumoniae* and 23 ( 2.6%) of *Proteus mirabilis* was isolated . As for the in vitro susceptibility profile. *E. coli* was resistant to ampicillin (58%) and sulfazotrin ( 51%). On the other hand , all isolates were sensitive to carbapenems ( ertapenem and meropenem ) and partially sensitive to cephalosporin : (cefepime , cefotaxime and ceftazidime 95% ) and aminoglycosides : gentamicin (91.8 %) and amikacin (88, 2%). Subsequently, *K.pneumoniae* isolates were resistant to cephalothin (46.7% ) sulfazotrin (45 %), and nalidixic acid (34.4%) . Were sensitive to the antimicrobial in the following order : Ertapenem ( 100%), meropenem (100%) , amikacin ( 94.3%) , gentamicin (86.1%) , and ceftazidime cefepime (81.5%) , nalidixic acid (65 , 5%), nitrofurantoin and sulfazotrin (54.9%) . The isolated *P. mirabilis* were resistant to nitrofurantoin at a higher rate ( 91.3 % ) and ampicillin (52.8 % ) . However, there was high sensitivity ( above 50 % ) for the other antibiotics tested . All isolates were sensitive to antibiotics belonging to the class of carbapenems.

**Keywords:** Antimicrobial, Enterobacteriaceae, urinary infection, sensitivity profile

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	11
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	14
2.1 Objetivo geral .....	14
2.2 Objetivos específicos .....	14
<b>3 REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	15
3.1 Agente infeccioso respnsavel pela ITU .....	15
3.2 <i>Escherichia coli</i> .....	18
3.3 <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....	19
3.4 <i>Proteus mirabilis</i> .....	19
3.5 Coleta de amostra urinária .....	20
3.6 Mecanismo de Resistência e Multirresistência .....	21
<b>4 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	23
4.1 Tipo de estudo .....	23
4.2 Local e periodo de realização do estudo .....	23
4.3 Amosta e Procedimento .....	23
4.4. Identificação dos isolados bacterianos .....	24
4.5. Teste de sensibilidade aos antimicrobianos .....	24
<b>5 RESULTADO E DISCUSSÃO</b> .....	26
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	33
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	33

## 1 INTRODUÇÃO

A colonização patogênica de bactérias na urina é o fator principal da infecção urinária. Essa infecção agride tanto a bexiga como a uretra, ureteres ou os rins. Podendo ser assintomática quando ocorre em pacientes com estrutura anatômica normal, não manifestando nenhum sintoma com agressividade e diagnosticada somente por exames laboratoriais. Paralelamente ocorre de forma sintomática quando aparece com transtorno bacteriano no sistema urinário (SALZER, 2000).

Dos diversos tipos de ITU (Infecção do trato Urinario) a mais comum é a infecção da bexiga urinária, sendo conhecida por cistite. A adesão dessa bactéria à bexiga acarreta a um estado de cistite bacteriana, podendo se deslocar aos ureteres e atingir a pelve renal proporcionando um quadro de pielonefrite muito mais grave (NETTO, 1999). Clinicamente, a pielonefrite constantemente se difere da cistite pela presença de sintomas clínicos sistêmicos (NETTO,1999). Os principais microorganismos envolvidos são as bactérias Gram negativas, tanto em indivíduos saudáveis como em pacientes com algum fator de risco, como sonda vesical ou em idosos (MURRAY, 2006).

O sexo feminino tem sido predomínio na fase adulta com grande fator relacionado no início de vida ou anexo as atividade sexuais e especialmente na fase de gestação ou na menopausa (KOCH, 2003). Estudos comprovam que ao longo de sua vida uma entre três mulheres terão pelo menos um caso de infecção (ARAÚJO, 2012). A frequência de ITU ocorre em maior numero na mulher, devido à proximidade do ânus com o vestíbulo vaginal e uretral, que são colonizados por membros da microbiota fecal. No homem, o maior comprimento da uretra, maior fluxo urinário e o fator antibacteriano prostático são protetores (HEILBERG, 2003).

Consulta clinica constatam que a ITU esta entre as doenças infecciosas mais comuns e tem sido bastante útil na submissão de cultura, perdendo apenas para as infecções do trato respiratório. A manifestação de maior frequência tem sido micção dolorosa e contínua, urina turva e em indivíduos idosos causa dor abdominal (HEILBERG, 2003).

A urina encontrada em individuo sadio é estéril, porém adquire organismo da microbiota normal à medida que atravessa a porção distal da uretra. Para impedir esses microorganismos, a urina do jato intermediário, eliminado após a higiene do orifício externo, é usado em culturas de urinas. As uroculturas são realizadas de

acordo com a suspeita de pielonefrite ou cistite, isolando o agente para confirmação do microrganismo (MURRAY, 2006).

A infecção do trato urinário nem sempre é fácil de ser identificado, fato pelo qual os médicos recorrem a exames laboratoriais podendo assim aumentar a necessidade do diagnóstico, identificar agente da infecção e verificar a sensibilidade/resistência bacteriana. A urocultura é solicitada para constatar o agente etiológico causador da infecção e o antibiograma mostra a sensibilidade ou resistência deste agente aos antimicrobianos (LOPES, 2005).

A contagem de bactéria é considerada aceita quando pelo menos 100.000 UFC/ml (unidades formadoras de colônias por mililitro) são isoladas para confirmação de que uma bacteriúria significativa encontra-se presente em indivíduos assintomáticos. Existe hipótese de que uma contagem de somente 100.000 UFC/ml seja significativa no caso de pacientes sintomáticos. Esses microrganismos possuem suscetibilidades diferentes e a determinação da suscetibilidade antimicrobiana é imprescindível (WARREN, 2010).

A forma mais comum e frequentemente utilizada para traçar o perfil de suscetibilidade microbiana é utilizar o disco antimicrobiano na placa Müeller-Hinton inoculada com o microrganismo. À medida que o halo cresce na placa, o antibiótico inibe o crescimento bacteriano até o limite da concentração eficaz (SCHAECHTER et al., 2010).

A prescrição e o uso incorreto dos antibióticos estão causando cada vez mais o nível alto da resistência bacteriana nos pacientes, favorecendo a multiplicação dessas cepas. O emprego de doses curtas ou únicas não é aconselhado no tratamento, pois induz a resistência do microrganismo (KOCH et al., 2008).

O aumento da resistência bacteriana a vários agentes antimicrobianos proporcionam dificuldades no controle de infecções e contribui para o grande aumento dos custos do sistema de saúde (CASTRO et al., 1996). O patógeno causador da ITU altera geograficamente e o perfil de suscetibilidade solicita monitoramento para fornecer informações para novas formas de escolhas terapêuticas (Gordon, 2003). Conseqüentemente, o monitoramento da resistência bacteriana é bastante importante para a detecção da resistência, ajudando na seleção da terapia empírica mais eficaz (GALES et al., 2000).

Nos últimos anos tem sido relatado o aumento da resistência bacteriana a diversos antimicrobianos da classe dos betalactâmicos e quinolonas, os quais têm sido os grupos de fármacos de maior preocupação. O aumento da resistência a esses fármacos tem sido em maior índice em pacientes internados (BAIL et al., 2006).

Portanto, a escolha desse tema deu-se em virtude da necessidade de conhecer e identificar os principais agentes causadores de infecção do trato urinário e de caracterizar o perfil de suscetibilidade. Estudos como esse se fazem extremamente importantes, pois podem esclarecer os principais fatores para esta patologia, bem como os microrganismos mais envolvidos e, a partir destes conhecimentos pode-se propor novas formas terapêuticas.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo Geral

- Traçar o perfil de suscetibilidade antimicrobiana e frequência de enterobactérias isoladas de pacientes ambulatoriais a partir de infecção do trato urinário.

### 2.2 Objetivos Específicos

- Isolar e identificar os principais gêneros responsáveis pelas infecções urinárias.
- Traçar o perfil de suscetibilidade dos patógenos isolados utilizando a técnica de difusão em disco.

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 Agente infeccioso responsável pela ITU

Um dos fatores principais é a seleção dos microrganismos, que deve ser indispensável na preferência antimicrobiana. Em grande parte, as cepas uropatogênicas são originárias do intestino grosso migrando para a via urinária. Sendo assim, faz-se necessária a escolha de drogas que possam alcançar grandes concentrações na via urinária, sem alterar o trato gastrointestinal, preservando da melhor forma a microbiota intestinal normal (TOPOROVKI, 2006).

Segundo CHANG (2006) o principal agente causador da ITU é a *Escherichia coli*, em até 90% de confirmações, acompanhada por outras enterobactérias. Nota-se alto índice de *Proteus mirabilis* no sexo masculino e *Klebsiella sp.* em crianças menores de 2 meses. Uma pesquisa feita por (PEREIRA, 2008) no Hospital Regional da Asa Sul, HRAS, na cidade de Brasília-DF constatou um incidência de 56% de casos da *E. coli* causador da ITU. E secundária, o microgarnismo de maior prevalência no sexo masculino foi *P. mirabilis* e *Klebsiella sp.* em neonato. Entretanto, em um trabalho realizado por (POLETO, 2012) consta que a porcentagem indicada pelo patógeno mais frequente, a *E coli*, pode alterar entre 52% a 80 %, com a tendência a casos maiores nas uroculturas ambulatoriais sobre as nosocomiais.

Sobretudo, as bactérias Gram-negativas tem sido as que mais causam ITU e de maneira geral a *E. coli* é mencionada como dominante em diversos trabalhos que avaliam tanto infecções com cepas ambulatoriais como do espaço hospitalar (BEZERRA et al., 2004).

TOPOROVKI e GUIDONI (2006) relatam que os pacientes adentrados em hospitais e submetidos à manipulação do trato urinário, principalmente no período neonatal, são bastantes infectados por *Klebsiella*. As altas frequências de cepas resistentes à maior parte dos antimicrobianos são devidas ao uso de antibioticoterapia combinada. Os microrganismos do gênero *Pseudomonas aeruginosa* são causadores de infecções de difícil tratamento e geralmente graves, que envolvem principalmente indivíduos imunossuprimidos. Em pacientes submetidos a cateterismo são importantes agentes causadores dessas infecções intra-hospitalares.

As bactérias do gênero *Staphylococcus* também são importantes agentes de infecções intra-hospitalares. O uso de Cateterismo no sexo feminino proporciona grande incidência entre adolescentes com vida sexual ativa. Em algumas culturas pode significar que a infecção é mista, ou possui alguma bactéria contaminada na placa. Portanto é necessário um novo exame para se confirmar o diagnóstico e escolha da terapêutica adequadamente (GUIDONI, 2001).

O uso de agentes antimicrobianos na terapia são escolhidos de acordo com a gravidade da infecção (LOPEZ, 2007). O tratamento diagnóstico é contra-indicado se o paciente apresentar estrutura anatômica normal (assintomática), devido a probabilidade da troca de cepa de baixa resistência, por bactéria de maior virulência. Tal comportamento ocorre porque o trato urinário é recolonizado após o uso antimicrobiano (TOPOROVKI, 2006).

Segundo Bail., et al (2006) o uso impróprio de terapia empírica tem sido razão de mortalidade em pacientes com infecção do trato urinário. Tratamentos curtos ou doses únicas não são recomendados, pois fazem com que as bactérias se tornem resistentes (CHANG, 2006). De acordo com o estudo de nefrologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, constatou-se que o tratamento com dose única foi eficaz em apenas 60% dos casos de cistite e 20% das pielonefrites, sendo considerado ineficaz (CHANG, 2006).

Segundo pesquisas realizadas para verificação de resistências bacterianas aos principais antibióticos utilizados no Hospital Regional da Asa Sul, na cidade de Brasília-DF, constatou uma porcentagem de 69,8% de resistência a ampicilina, não sendo aconselhada para escolha terapêutica (PEREIRA, 2008).

Existem medicamentos de pequenos custos que favorecem maior adesão aos tratamentos. A nitrofurantoína é um derivado do nitrofurano, que possui atividade bacteriostática quando utilizada em poucas ou baixas doses e bactericida em muitas ou altas doses, pois possivelmente promove mudança no DNA bacteriano (TAVARES et al., 2007).

Alguns dos antimicrobianos que apresentam uma ótima introdução nos tecidos renais, compreendem as cefalosporinas de primeira e de terceira gerações, podendo ser utilizadas nos tratamentos de cistites ou PNA (Pielonefrite Aguda). O beta-lactâmico cefalexina possui uma concentração enorme na urina, de acordo com os demais antibióticos pertencentes a essa família (LIMA et al., 2008).

De acordo com TOOROVKI (2006), é aconselhável não utilizar-se amoxicilina/clavulanato para o tratamento de ITU, pois causam grande interferência na flora intestinal, e pode propiciar novos episódios de ITU.

O ácido nalidíxico é um antibiótico de baixo custo e boa tolerância, causa poucos efeitos colaterais e discreta repercussão na flora intestinal (TOPOROVKI, 2006). No grupo das quinolonas, foi a primeira droga a ser descoberta, possuindo efeito bactericida. É uma boa escolha para o tratamentos de infecções que aceitam a antibioterapia em ambiente domiciliar (TAVARES et al., 2007).

Da família das quinolonas, ciprofloxacina é considerada o mais forte quinolona contra os Gram-negativos, podendo ser administrada tanto por via endovenosa quanto por via oral, e absorvida cerca de 70% da dose por via oral, possuindo alta eficácia em tratamentos de ITU (TAVARES et al., 2007). Entretanto, quinolonas e betalactâmicos são fármacos de grande preocupação em pacientes hospitalizados, pois o aumento da resistência tem sido bastante grande em relação aos pacientes ambulatoriais (BAIL et al., 2006).

O cefepime pertence a classe das cefalosporinas de quarta geração, de amplo espectro e possui grande atividade contra as bactérias Gram-negativas. Contudo, não é indicado seu uso rotineiro. Deve ser utilizada somente em casos graves, em que o paciente encontra-se em estado de septicemia (PEREIRA, 2008).

Os aminoglicosídeos são antibióticos de eliminação renal, considerados de boa escolha nos tratamentos da PNA porque conseguem atingir grandes concentrações no parênquima renal. A gentamicina é uma droga da família dos aminoglicosídeo de uso endovenoso e alcança altos níveis de concentrações no trato urinário, sem repercussão significativa na flora intestinal. Entretanto, por ser nefrotóxica, torna-se obrigatório o controle durante o tratamento (TOPOROVKI, 2006).

Outro aminoglicosídeo que pode ser utilizado é a amicacina. É ativa contra a maioria das bactérias em que a gentamicina não é efetiva e resistente à inativação por enzimas produtoras pelas enterobactérias (PEREIRA, 2008). Nos tratamentos de casos de ITU não resolvidos, torna-se uma grande alternativa após uso de gentamicina (PEREIRA, 2008).

O tratamento só pode chegar ao fim quando as uroculturas de controle forem persistentemente negativas, logo após a realização de exames mensais de EAS e uroculturas (TOPOROVKI, 2006).

### 3.2 *Escherichia coli*

Foi descrita pela primeira vez, no fim do século XIX, por um médico pediatra Theodor Escherich. Em uma rotina de estudos diários, o pediatra relatou sobre um percussor banal da flora intestinal dos bebês, na qual nomeou de *Bacterium coli*, sendo mais tarde descrito em sua homenagem (KAPER, 2005).

O gênero *Escherichia* pertence à família Enterobacteriaceae e destacam-se como bactérias Gram negativas anaeróbicas facultativas, não esporula, possuindo capacidade de fermentar glicose produtora de ácido e gás. Grande parte também fermenta a lactose (FRANCO, 2005)

Frequentemente presente no trato intestinal de humanos a *E. coli* também é comumente localizada em água, solo e gêneros alimentícios, como decorrência de contaminação fecal (SCHROEDER, 2002).

Grandes partes das infecções urinárias são causadas por bactérias Gram negativas. De acordo com MURRAY (2006) o microrganismo mais comum é a *E. coli*, incidindo cerca de 80% a 90% das infecções agudas das vias urinárias.

A *E.coli* possui apêndices filamentosos chamados de pili ou fímbrias que são mais curtos e menores que os flagelos. Possuem fixação na parede do trato urinário para não serem levados através do fluxo urinário, na sua flora intestinal não provoca dano nenhum, pois faz parte dessa microbiota, porém, alcançando as vias urinárias, provoca infecção devido ser um patógeno agressor no trato urinário (CORRÊA et al., 2003).

### 3.3 *Klebsiella pneumoniae*

A espécie *pneumoniae* foi nomeada no século XIX pelo Microbiologista alemão Edwin Klebs, esse gênero faz parte da família *Klebsiellae*. É caracterizada por sua forma de bastonete, não é móvel e possui uma capsula constituída de polissacarídeos que propicia resistência (UMEH, 2009).

A superfície de sua célula pode expressar dois tipos de antigénios, um é o lipopolissacarídeo, designado por antigénio O e o outro o antigénio K (polissacarídeo capsular), ambos contribuem para patogenicidade (UMEH, 2009).

A maioria das infecções causadas por *K. pneumoniae* ocorre em ambientes hospitalares, geralmente em pacientes imunocomprometidos e com doenças agravantes (UMEH, 2009).

Seus constituintes desenvolvem densas estruturas que recobrem a superfície das bactérias protegendo da fagocitose por meio dos granulócitos polimorfonucleares, por outro lado, preveni dos efeitos bactericidas (PODSCHUN, 1998).

Além do trato urinário, esse gênero possui grande incidência em infecções respiratórias. As infecções nosocomiais representam 8% de todas as infecções causadas por *K. pneumoniae* (UMEH, 2009).

### 3.4 *Proteus mirabilis*

O primeiro caso de *Proteus mirabilis* como patogenicidade foi em 1885, concretizado por Hauser, confirmado em décadas posteriores . Atualmente esse microrganismo tem sido considerado oportunista capazes de infectar principalmente seres humanos com deficiência anatômica (ROZALSKI et al., 1997).

Uma das principais característica da espécie *Proteus mirabilis* é sua mobilidade mais rápido das células nas colônias periféricas em relação a região central dessas colônias. Nas placas de ágar apropriada para seu crescimento, possui movimentação em curtas distancias com uma mobilidade fixas das colônias (ALLISON et al., 1992).

Quando ocorre a divisão celular, novas agrupamentos de colônias periféricas refaz fenômeno, resultando em colônias de anéis concêntricos , com regiões de alta

concentração para baixa concentração de colônias alternadas (ALLISON et al., 1992).

De acordo com ROZALSKI (1997), esses microrganismos são encontrados frequentemente em ambientes com água poluída e solos degradados, sendo por tanto bacilos em condições de aerobiose, além de serem aeróbicos facultativos.

A sua proliferação é um agente de patologia importante, principalmente em casos de pacientes imunossuprimidos. Alguns autores ressaltam que esses microrganismos são frequentes em infecções nosocomiais (O'HARA et al., 2000)

### 3.5 Coleta de amostra urinária

O profissional pode confirmar as suspeitas clínicas, por meio de uroculturas. A análise pelo exame de urina tipo I ou Elementos Anormais do Sedimento Urinário (EAS) não é seguro para o diagnóstico de ITU, pois pode proporcionar um falso-positivos (TOPOROVKI, 2006).

O EAS pode constatar determinados elementos que indicam ITU, como densidade urinária baixa e aspecto turvo. A análise pode ser realizada pela centrifugação da urina ou por meio de análise avançada, com o uso de hemocítômetro (KOCH, 2003).

Na centrifugação da urina é realizada a contagem de leucócitos na microscopia, sendo sugestivo de infecção, se forem identificados mais que 5 leucócitos. O valor preditivo positivo é considerado inaceitavelmente baixo (CRAIN, 1990).

Pesquisas foram realizadas para avaliar se a análise urinária avançada poderia suprir a urocultura, diminuindo então o custo e o tempo para os possíveis resultados. Todavia as análises urinárias não foram capazes de detectar ITU em todos os casos realizados. Sendo assim as uroculturas são as principais chaves de identificação quando houver suspeita de infecção. O diagnóstico é essencial com a confirmação de uma urocultura (HELLERSTEIN, 2008).

A urina deve ser coletada corretamente para se evitar resultados falso-positivos. O jato médio (JM) é o tipo correto de coleta a ser realizada nos pacientes de ambos os sexos, podendo ser coletada após a higienização com água e sabão (LOPEZ, 2007).

Em pacientes sem controle esfínteriano, a coleta deve ser feita por três métodos principais: saco coletor (SC), punção suprapúbica (PSP) ou sondagem vesical (SV). Independentemente do método de coleta a urina deve ser analisado o mais rápido possível ou conservada sob refrigeração, para evitar o crescimento de contaminantes e resultar em falso positivo, o que ocorre se permanecerem por mais de 60 minutos em temperatura ambiente (ELDER, 2007).

A cultura de urina deve ser feita com o jato médio, portanto, desprezando o jato inicial. A contagem menor que 100.000 UFC/ml é duvidosa e pode indicar contaminação. Portanto os valores menores do que 100.000 UFC/ml pode-se considerar o exame negativo, apresentando apenas bactéria da flora usual da uretra.

O predomínio de duas ou mais cepas bacterianas diferentes na cultura é considerada como contaminação e o exame deve ser repetido (TOPOROVKI, 2006).

### 3.6 Mecanismo de Resistência e Multirresistência

Nesses últimos anos, os grandes casos de resistência bacteriana aos antibióticos têm aumentado, entretanto, o grande aumento de cepas multirresistentes concebe um amplo desafio no tratamento dessas infecções (MARTINS *et al.*, 2010).

O frequente uso de antimicrobianos tem sido um dos fatores de responsabilidades dos aparecimentos de resistências antimicrobianas (KOCH *et al.*, 2008), tornando difícil as escolhas de tratamentos.

As bactérias são resistentes quando inibe o crescimento ao redor dos halos, podendo ser resistentes a uma classe de antimicrobianos ou mais. No ponto de vista laboratorial, relaciona-se com o indeferimento do crescimento *in vitro* na presença de um antibiótico, na qual seriam sensíveis (AZEVEDO, 2005).

No ano de 1950, foi encontrado o primeiro surto de resistência por *Staphylococcus aureus* em ambiente hospitalar, fato concretizado na década de 1960 quando surgiu o primeiro caso de resistência às recém-descobertas penicilinas beta-lactâmicas. Foi descrito em 2002, nos Estados Unidos, o primeiro episódio de total resistência de *Staphylococcus aureus* à vancomicina (ALANIS, 2005).

Devido esses problemas, várias iniciativas estão sendo propostas com o intuito de prevenir ou diminuir essa situação. Entretanto, o mecanismo de resistência nos estabelecimentos de saúde tem sido um desafio (PASKOVATU *et al.*, 2005).

Embora possua diversidade de ação aos antibióticos, as cepas bacterianas também tem desenvolvido resistência relacionada à grande produção de enzimas inativadas, na qual promovem a transferência de agrupamentos ou adquire atividade beta-lactamases que clivam anéis beta-lactâmicos desencadeando a perda do funcionamento dos antimicrobianos (WRIGHT, 2005).

O mecanismo de permuta pode favorecer aos microrganismos desenvolvimentos de formas de resistências as estruturas celulares, associada a eventos mutacionais. Uma bactéria também pode se tornar resistente a um antibiótico sem ter entrado em contato prévio com o antimicrobiano, por tanto possuindo um gene com essa resistência intrínseca (COHEN, 1997).

Outro mecanismo de resistência está associado à perda de porina da parede bacteriana, e variação do sítio de ligação dessas drogas. As polimixinas possuem uma baixa taxa de resistência. O único problema relacionado a esse antimicrobiano é a sua toxicidade (WRIGHT, 2005).

A utilização dos antibióticos de um modo brando estabelece medidas para combater o aparecimento de bactérias multirresistentes, até mesmo aos novos antimicrobianos comercializados, com resultados direto em maiores casos nas infecções hospitalares (OLIVEIRA, 2005).

As bactérias multirresistentes têm ocorrido frequentemente nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI). Os principais fatores relacionados à transmissão de bactérias multirresistentes esta associada por agentes infecciosos entre pacientes e o uso excessivo de antimicrobianos (OLIVEIRA, 2005).

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 Tipo de estudo

Para alcançar os objetivos propostos foi realizado um estudo descritivo do tipo transversal com abordagem quantitativa.

### 4.2 Local e Período de Realização do Estudo

A pesquisa foi realizada em um laboratório de análises clínicas localizado em Teresina-PI no período de janeiro a abril de 2013, englobando as seguintes etapas: definição do problema, elaboração do projeto, coletas de dados, organização e análise de dados, elaboração do relatório final e apresentação da monografia.

### 4.3 Amostra e Procedimentos

A pesquisa foi realizada com 3.837 amostras de urinas não centrifugadas. Ao chegar ao laboratório, as urinas foram transferidas dos coletores para serem colocadas no aparelho por nome HB&L UROQUATTRO para detectar a presença de bactérias nas urinas. As urinas detectadas bactérias em 1 hora foram liberadas para semente de culturas e as urinas negativas a bactérias em 2 horas foram liberadas para serem descartadas. As uroculturas foram realizadas em capela de fluxo laminar. As contagens das colônias foram feitas com a inoculação da urina através de técnica de semeadura em estrias, em ágar CLED e TIGUE.

Para o procedimento da cultura foi empregada uma alça calibrada mergulhada no coletor que comporta 0,001 ml de urina para semear a cultura. Após 24 horas de incubação das amostras a 36,5°C, foi estimado o número de bactérias.

#### 4.4 Identificação dos isolados bacterianos

Para identificação das espécies foram utilizados meios de cultura e reagentes específicos para detectar metabolismos resultantes da atividade bacteriana, auxiliando na sua identificação: Motilidade, H<sub>2</sub>S e Indol.

Foi semeado por uma picada até o fundo, no meio RUGAI e incubado durante 24hs/ 36°C. Após a incubação foram colocados 3 gotas do reagente de Kovacs (cor amarelo). Este reagente reage na presença do indol, produzindo uma cor avermelhada na superfície do meio.

Os crescimentos apenas na linha de picada resultaram em motilidade negativa e os crescimentos difusos em todo o meio identificou motilidade positiva.

H<sub>2</sub>S (gás sulfídrico) positivo definiu o meio enegrecido, já o H<sub>2</sub>S negativo constatou cor inalterada do meio.

A cor vermelha identificou o indol positivo e a cor do reagente (amarela) estabeleceu o indol negativo.

*E. coli* foi identificada por possuir H<sub>2</sub>S negativo, indol positiva e motilidade positiva (vermelho). Maior que 97% da prova bioquímica.

O gênero *K. pneumoniae* identificou-se por apresentar H<sub>2</sub>S negativo e indol negativo e motilidade negativa. Com 100% da prova bioquímica.

A identificação da espécie *P. mirabilis* foi realizada pelo H<sub>2</sub>S positivo e indol negativo. Com > 94% da prova bioquímica.

#### 4.5 Teste de sensibilidade aos antimicrobianos

Para a realização do padrão de sensibilidade aos antimicrobianos foi empregado o método de difusão em disco utilizando o ágar Müller-Hinton, adotando a técnica de Kirby-Bauer, de acordo com as normas do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) última edição 2013.

Foi selecionado colônias pura e isoladas. Em seguida foi tocado no centro de cada colônia para a suspensão bacteriana com uma turvação de 0,51 micrometros em solução salina.

Em seguida mergulhado o swab no inóculo, retirado o excesso de líquido e semeado através de estrias em três direções na placas de Muller-Hinton.

Após a semeadura na placa não úmida, foram distribuídos os disco antimicrobianos e colocados na estufa a 36° C durante 24 h.

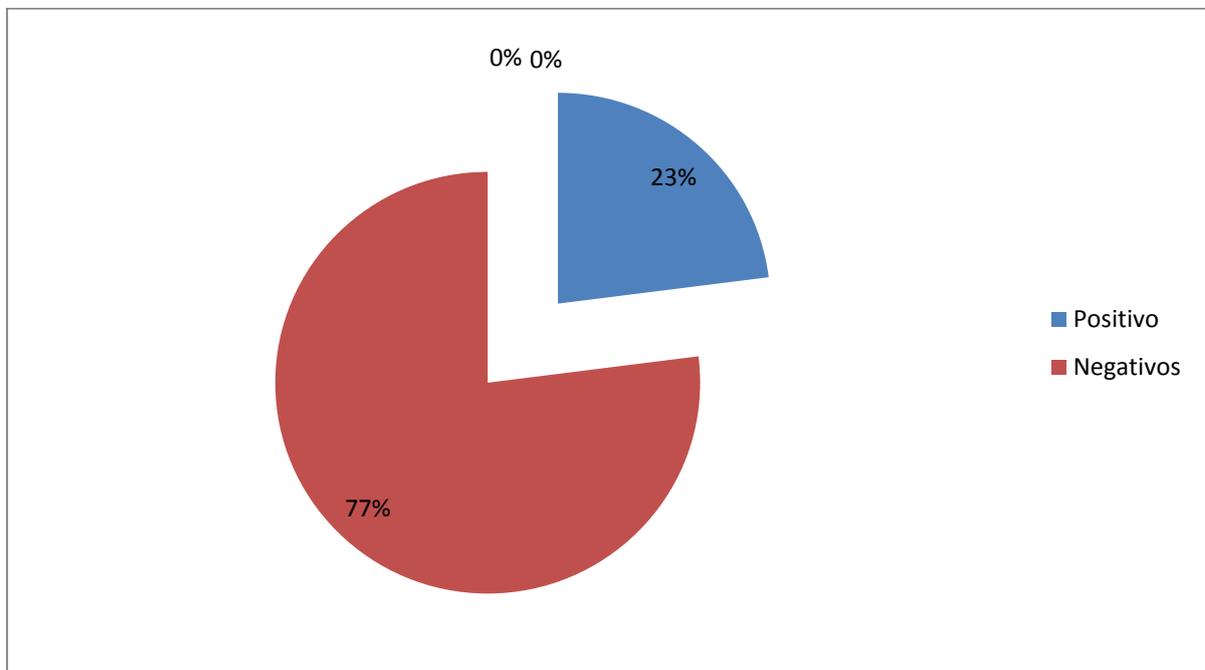
Após a incubação, as regiões dos halos de inibição foram medidas com uma régua.

A suscetibilidade para todos os discos foram classificadas em Sensível, Resistente ou Intermédio de acordo com crescimento ao redor dos discos. Os antimicrobianos utilizados estão na tabela I, II e III.

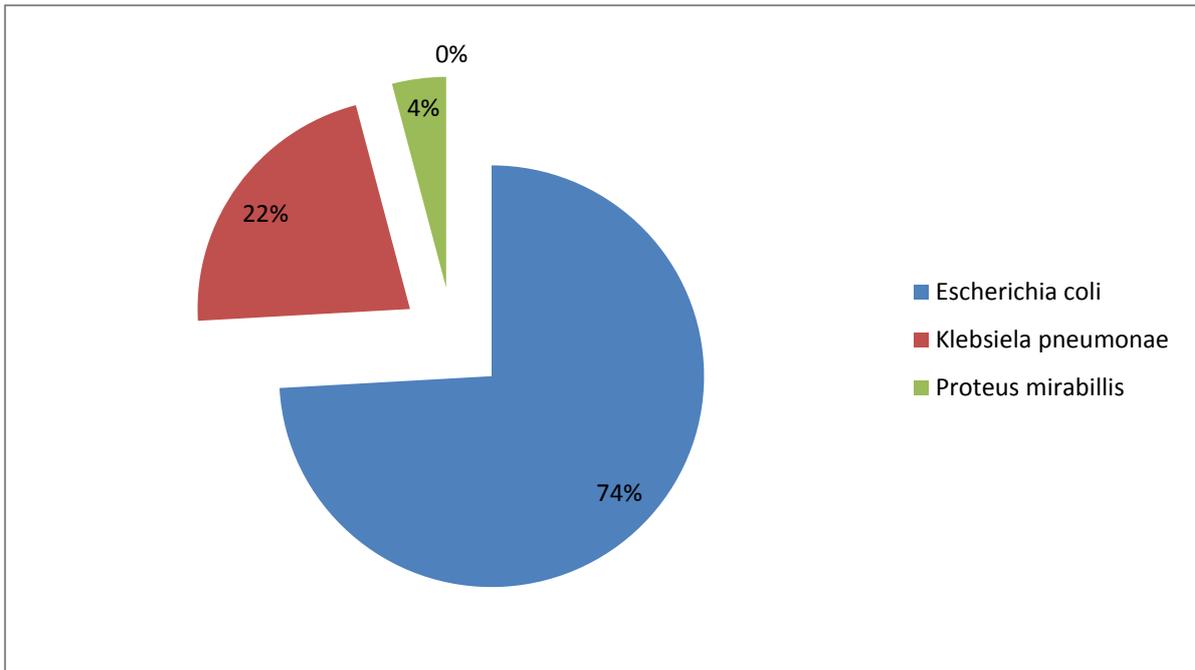
## 5 RESULTADO E DISCUSSÃO

Foram avaliados 3.837 exames bacteriológicos de urina, dentre os quais 2.951 (77%) obtiveram resultado negativo e 886 (23%) resultado positivo (Figura 1). A alta taxa de amostras negativas é, provavelmente, devido a quantidade de uroculturas realizadas como controle de pós-tratamento.

Dentre as 886 (23%) amostras positivas, verificou-se que 560 (63,2%) foram causadas por cepas Gram-negativas e 326 (36,8%) por Gram-positivas. O estudo foi realizado apenas com amostras de enterobactérias de interesse, com uroculturas com contagem acima de 100.000 UFC/mL (Figura 2).



**Figura 1:** Percentual das 886 amostras positivas com ITU e 3.837 amostras negativas de pacientes ambulatoriais em Teresina-PI.



**Figura 2.** Frequência das principais enterobactérias responsáveis pelas ITUs de pacientes ambulatoriais em Teresina-PI, 2013.

No presente estudo as enterobactérias corresponderam a 63,2% dos agentes envolvidos em ITU.

De acordo com a Figura 2, *E. coli* foi o microrganismo mais frequente, causador dessa infecção, perfazendo 415 amostras (74%), na qual corresponde a resultados similares, de acordo com POLETTI (2005). *Escherichia coli*, dentre varias enterobactérias, é originária do trato intestinal.

Paralelamente, *Klebsiella pneumoniae* foi o segundo microrganismo mais isolado em urocultura com 122 (22%), também encontrado na literatura como índice de infecção causada por *K. pneumoniae* (CAMARGO et al., 2001) na qual, constatou-se a segunda bactéria mais isolado, seguida por *Proteus mirabilis*, 23 (4%) ,identificado como a terceira causa deste tipo de infecção.

Nesse estudo serão apresentados apenas os resultados dos antibiogramas das enterobactérias. Os perfis de susceptibilidade dos isolados de infecções estão demonstrados nas tabelas I, II e III, respectivamente, frente aos principais microrganismos causadores da ITU nesse estudo.

**Tabela I.** Perfil de suscetibilidade das 415 cepas de *Escherichia coli* isoladas de pacientes ambulatoriais em Teresina-PI.

<i>E. coli</i>	Sensível		Resistente		Intermediário	
	n	%	n	%	n	%
Acido Nalídixo	239	57,6	176	42,4	-	-
Amicacina	366	88,2	49	11,8	-	-
Ampicilina	171	41,2	241	58,0	3	0,8
Cefalotina	221	53,3	136	32,7	58	14
Cefepima	396	95,4	19	4,6	-	-
Cefotaxima	396	95,4	19	4,6	-	-
Ceftazidima	394	95,0	21	5,0	-	-
Ciprofloxacina	300	72,3	115	27,7	-	-
Ertapenem	415	100	0	-	-	-
Gentamicina	381	91,8	34	8,2	-	-
Levofloxacina	316	76,2	99	23,8	-	-
Meropenem	415	100	0	-	-	-
Nitrofurantoína	376	90,6	23	5,6	16	3,8
Sulfazotrim	203	49,0	212	51,0	-	-

Os resultados demonstraram que as infecções do trato urinário possui a bactéria *E.coli* como principal agente causador.

Entretanto, apresentou o perfil de resistência em maior índice à ampicilina (58%), seguido por sulfazotrim (51%). Por outro lado, todos os isolados mostraram-se 100% sensíveis aos carbapenems (ertapenem e meropenem) e parcialmente sensíveis às cefalosporinas: (cefepima, cefotaxima e ceftazidima com 95%) e aos aminoglicosídeos: gentamicina (91,8%) e amicacina (88,2%). Como pode ser observado na tabela I.

Nesse estudo a elevada resistência bacteriana de *E. coli* à ampicilina 241(58%) é explicada por ser um antimicrobiano bem antigo, bastante utilizado em infecções, provavelmente de maneira aleatória com a automedicação (MENEZES et al., 2001).

As altas resistências de antimicrobianos originário de pacientes com ITU, em grandes casos são devido ao uso incorreto dos antibióticos utilizados de forma empírica, bem como a suspensão do tratamento. *E. coli* não proporcionou boa ação frente à cefepima, cefotaxima, ceftazidima, e nitrofurantoína (AZEVEDO, 2005). A tabela I demonstra suas baixas taxas de resistências.

Com relação em outros estudos que foram realizados nos Estados Unidos, Espanha, França, e Portugal, *Escherichia coli* é o principal causador de ITU

ambulatorial, acompanhado por gêneros da família *Enterobacteriaceae* (COSTA *et al.*, 2009).

Embora a prevalência da *E. coli* tenham permanecido constante, estudo demonstram aumento na sua resistência, ate mesmo em infecções não complicadas (STAMM, 2001).

**Tabela II.** Perfil de sensibilidade das 122 cepas de *Klebsiella pneumoniae* isoladas de pacientes ambulatoriais em Teresina-PI.

<i>K. pneumoniae</i>	Sensível		Resistente		Intermediário	
	n	%	n	%	n	%
Acido Nalídixo	80	65,5	42	34,5	-	-
Amicacina	115	94,3	7	5,7	-	-
Ampicilina	0	-	122	100	-	-
Cefalotina	65	53,3	57	46,7	-	-
Cefepima	99	81,2	23	18,8	-	-
Cefotaxima	98	80,3	24	19,7	-	-
Ceftazidima	99	81,2	23	18,8	-	-
Ciprofloxacina	95	77,8	27	22,2	-	-
Ertapenem	122	100	0	-	-	-
Gentamicina	105	86,1	16	13,1	1	0,8
Levofloxacina	98	80,3	24	19,7	-	-
Meropenem	122	100	0	-	-	-
Nitrofurantoína	67	55,0	43	35,2	12	9,8
Sulfazotrim	67	55,0	55	45,0	-	-

Dentre as amostras positivas de *K. pneumoniae*, de acordo com a tabela II, os isolados mostraram-se resistentes à cefalotina (46,7%), sulfazotrim (45%), ácido nalidíxico (34,4%). Foram sensíveis aos antimicrobianos na seguinte ordem: ertapenem (100%), meropenem (100%), amicacina (94,3%), gentamicina (86,1%), cefepima e ceftazidima (81,5%), ácido nalidíxico (65,5%), nitrofurantoína e sulfazotrim (54,9%).

Todos os isolados de *Klebsiella pneumoniae* foram resistentes (100%) à ampicilina, confirmando sua resistência natural ao grupo das penicilinas, por meio da produção de  $\beta$ -lactamase, é transmitida de uma espécie a outra (LINCOPAN *et al.*, 2005).

Segundo os resultados dos tratamentos ambulatoriais adquiridos por *K. pneumoniae*, os antimicrobianos pertencentes as penicilinas não possui ação sobre esses microrganismos, devido possui resistência intrínseca. Não sendo considerado como droga de primeira escolha (MARRA, 2002).

Os aminoglicosídeos e as cefalosporinas de 2ª e 3ª geração constituíram-se uma ótima escolha terapêutica por apresentar baixo índice de resistência. Contudo, não é indicado seu uso rotineiro.

GALES (1997) realizou um estudo envolvendo várias cepas de *K. pneumoniae*, na qual identificou que 39% das colônias eram produtoras de ESBL, outro estudo realizado por SADER et al., (2001) identificou uma taxa ainda maior (48,4%). Na mesma instituição, Marra (2002), constatou que o grande índice de *K. pneumoniae* produtoras de ESBL foi de 39%. Em 2003, pacientes adultos e neonatais foram identificados com taxas de prevalência de *K. pneumoniae* produtoras de ESBL de 69% e 46,2%, respectivamente (CARMO, 2003).

O gênero *Klebsiella pneumoniae* é estabelecido como uma importante causador de infecções ambulatoriais sendo responsável por 8,6% de todas as pneumonias comunitárias (MARRA, 2002).

As resistências bacterianas aos aminoglicosídeos para o uso clínico tem sido bastante relatado (SADER et al.,2001) Nesse estudo, essa classe obteve as mais altas sensibilidades antimicrobianas e mais baixas resistências, com exceção dos carbapenêmicos.

Entre as cefalosporinas de terceira e quarta geração, cefepina e ceftazidima apresentaram as menores taxas de resistências. A boa ação desses antimicrobianos tem sido devido á rápida penetração pela membrana externa (CARMO, 2003).

**Tabela III.** Perfil de sensibilidade das 23 cepas de *P.mirabilis* isoladas de pacientes ambulatoriais em Teresina-PI.

<i>Proteus mirabilis</i>	Sensível		Resistente		Intermediário	
	n	%	n	%	n	%
Acido Nalídixo	20	87	3	13,0	-	-
Amicacina	23	100	0	-	-	-
Ampicilina	10	43,5	12	52,2	1	4,3
Cefalotina	17	73,9	6	26,1	-	-
Cefepima	22	95,7	1	4,3	-	-
Cefotaxima	22	95,7	1	4,3	-	-
Ceftazidima	22	95,7	1	4,3	-	-
Ciprofloxacina	20	87	2	13,0	-	-
Ertapenem	23	100	0	-	-	-
Gentamicina	20	87	3	13,0	-	-
Levofloxacina	21	91,3	2	8,7	-	-
Meropenem	23	100	0	-	-	-
Nitrofurantoína	2	8,7	21	91,3	-	-
Sulfazotrim	14	60,8	9	39,2	-	-

*P. mirabilis* tem sido relatado como agente infeccioso, tanto em ambientes ambulatoriais como em locais hospitalares (TORTORA et al., 2000). Nesse estudo foi a terceira cepa responsável dos casos ambulatoriais.

Pesquisa realizada por WARREN et al., (1996), constatou que após *E.coli* e *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* foi o terceiro agente causador de ITU complicada, perfazendo 12% dos casos.

Nesse estudo os isolados *P. mirabilis* mostraram-se resistentes em maior índice à nitrofurantoína (91,3%) e ampicilina (52,2%). Perfez (4,3%) intermediário. Entretanto, houve elevada sensibilidade para os demais antibióticos testados (Tabela III).

Nitrofurantoína é um medicamento de pequeno custo que favorecem maior adesão aos tratamentos, possui atividade bacteriostática quando utilizada em poucas ou baixas doses e bactericida em muitas ou altas doses, pois possivelmente promove mudança no DNA bacteriano (TAVARES et al., 2007).

Nesse estudo o perfil de resistência demonstrou que, embora *Proteus mirabilis* esteja em menor prevalência nas infecções urinárias (4%), as cepas apresentaram perfil com maior amplitude de resistência à nitrofurantoína, em relação aos outros dois isolados.

Da família das quinolonas, Levofloxacina é uma boa opção de tratamento, visto que as amostras apresentaram uma boa sensibilidade.

Nesse estudo os carbapenemicos são opções 100% seguras, porem não sendo recomendado em tratamentos simples.

## 6 CONCLUSÃO

Nessa pesquisa *Escherichia coli* foi o importante agente causador, seguido por *K.pneumoniae* e *P. mirabilis*. Foi observado que estas três cepas estão envolvidos na maioria dos casos ambulatoriais.

O presente estudo verificou que as enterobactérias mostraram-se com elevada resistência geral a ciprofloxacina 74%.

Ertapenem e meropenem foram as únicas drogas que apresentaram 100% de atividade em todas as amostras estudadas, sendo por tanto, um fármacos não considerado como alternativa para tratamentos simples.

No entanto, a resistência aos antimicrobianos, se destacou em especialmente nas isolados de *E. coli* e *K. pneumoniae*. Demonstrou também que todos os isolados foram monomicrobianos e mostraram-se 100% sensíveis aos antibióticos pertencentes à classe dos carbapenêmicos.

## REFERÊNCIA

- ALANIS, AJ. Resistance to antibiotics: are we in the post-antibiotic era? **Arch Med Res.** 2005;36(6):697–705.
- ALLISON,C;LAI. H, and HUGUES,C. 1992.**Co-ordinate expression of virulence genes during swarm cell differentiation and population migration of *Proteus mirabilis*** .Mol. Microbiol.6:1583-1591.
- ARAÚJO, KL, QUEIROZ AC. **Análise do perfil dos agentes causadores de infecção do trato urinário e dos pacientes portadores, atendidos no Hospital e Maternidade Metropolitano-SP.** 2012;30(1):7-12
- AZEVEDO, F.M. **Microrganismos multirresistentes.** In: **Oliveira AC. Infecções hospitalares: epidemiologia, prevenção e controle.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. p. 341-47.
- BAIL LARISSA ; SANCHES C. A; ESMERINO L. A. **Infecção do trato urinário: comparação entre o perfil de susceptibilidade e a terapia empírica com Antimicrobianos.** **RBAC**, vol. 38(1): 51-56, 2006.
- BEZERRA, M.I; FERNANDES, T. A ; BEZERRA, C.M.; OTTAVIANI, G.P. **Estudo da prevalência dos agentes bacterianos isolados em uroculturas realizadas no Laboratório do esquadrão de Saúde da Base Aérea de Natal.** **RBAC** (Suplemento), 36(2): 1B, 2004.
- CAMARGO, I. L.; BARATELLA C; MASCHIETO, A.; et. al. **Diagnóstico bacteriológico das infecções do trato urinário: uma revisão técnica.** **Rev. Medicina.** vol. 34(1): 70-78, 2001.
- CARMO FILHO JR. **Correlação Epidemiológica, microbiológica e clínica das infecções hospitalares em Unidades de Terapia Intensiva causadas por *Klebsiella pneumoniae*.** São Paulo; 2003 [Tese-Doutorado-Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina].
- CASTRO MS, PILGER D, FERREIRA MBC, KOPITKE L. Trends in antimicrobial utilization in a university hospital, 1990-1996. **Revista de Saúde Pública** 36:553-558,2002.
- CHANG SL., SHORTLIFFE L. **Pediatric urinary tract infections.** **Pediatr Clin N Am** 2006; 53: 379-00.
- COHEN F.L, TARTASKY D. **Microbial resistance to drug therapy: a review.** **Am J Infect Control.** 1997;25(1):51-64.
- COSTA, M. C.; PEREIRA, P. M.; BOLOTINHA, C., *ET AL.* - Frequência e Susceptibilidade Bacteriana em Infecções Urinárias –dados de um laboratório de Lisboa. Parte II. **Revista Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde** 2009. Vol. 1 (6), p. 87-103.

CRAIN EF, GERSHELI JC. **Urinary tract infection in febrile infants younger than 8 weeks of age. Pediatrics.**1990; 86:363–67.

DACHI, S. P. **Infecções do trato urinário. Rev. Bras. Med.** vol. 57 (7): 759-765, 2003.

ELDER JS. **Urinary tract infection.** In Kliegman. Nelson textbook of pediatrics 18<sup>a</sup> ed. St Louis-MO 2007; 538: 2223-28.

FRANCO, B. D. G. M.; LANDGRAF, M. **Microbiologia dos Alimentos.** São Paulo: Atheneu, 2006, 182p. ISBN 85-7379-121-7

GALES, A. C.; JONES, R.N.; GORDON, K.A.; SADER, H.S.; WERNER, W.W.; MONDELL, L.B.; MICHAEL, A.P.; GARY, V.D. and THE SENTRY STUDY GROUP LATIN AMERICA. **Activity and spectrum of 22 antimicrobial agents tested against urinary tract infection pathogens in hospitalized patients in Latin America: report from the second year of the SENTRY antimicrobial surveillance program (1998).** J Antimicrob Chemother. v.45, p.295-303, 2000.

GALES, A.C. (1997). **Prevalência, sensibilidade a antimicrobianos e tipagem molecular de amostras de Klebsiella pneumoniae produtoras de β-lactamase de espectro ampliado.** São Paulo, Brazil, 122p.(Dissertation. Escola Paulista de Medicina. Universidade Federal de São Paulo).

GORDON KA, JONES RN. **Susceptibility patterns of orally administered antimicrobials among urinary tract infection pathogens from hospitalized patients in North America: comparison report to Europe and Latin America.** Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2000). Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 45:295-301, 2003.

GUIDONI EBM, TOPOROVSKI J. **Infecção do Trato Urinário na Infância – Aspectos clínicos, laboratoriais e terapêuticos.** In: Nefrologia Pediátrica, 2<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006; 17:305-19.

GUIDONI, E. B. M.; TOPOROVSKI, J. **Infecção urinária na adolescência. J. pediatr.** vol. 77: 165-169, 2001.

HEILBERG, I. P.; SCHOR, N.. Abordagem diagnostica e terapeutica na Infecção do Trato Urinário (ITU). **Rev. Assoc. Bras. Med.** vol. 49 (1): 109-116,2003.  
Hellerstein S, Glasscock EL. **Urinary Tract Infection.** 2008. Disponível em <http://emedicine.medscape.com>.

KAPER, J. B. Pathogenic *Escherichia coli*. **International Journal of Medical Microbiology**, Kusterdingen, v. 295, n. 6-7, p. 355–356, oct. 2005.

KOCH CR; RIBEIRO JC; SCHNOR OH; ZIMMERMANN BS; Müller FM; AGOSTIN JD; et al. Resistência antimicrobiana dos uropatógenos em pacientes ambulatoriais, 2000-2004. **Rev Soc Bras Med Trop.** 2008; 41:277-81. Carvalho, N. S.. Infecções Urinárias na mulher. *Prática Hospitalar.* 32 (2): 20- 29, 2004.

KOCH, C. R.; RIBEIRO, J. C.; SCHNOR, O. H., *ET AL.* – Resistência antimicrobiana dos uropatógenos em pacientes ambulatoriais, 2000-2004. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. Vol. 41 (3) (2008), p. 277-281.

KOCH, VH, ZUCCOLOTTO SMC. **Urinary Tract infection: a search for evidence**. **J. Pediatr.**2003; 79(1):97-06.

LIMA EJM, SOUZA MFT, BRITO RCCM. **Infecção do Trato Urinário**. In: **Pediatria Ambulatorial**. IMIP. 2008;38:417-24.

LINCOPAN N, MCCULLOCH J, REINERT C, CASSETTARI V, GALES AC, MAMIZUKA E. **First isolation of metallo beta-lactamase producing multiresistant *Klebsiella pneumoniae* from a patient in Brazil**. **J Clin Microbiol** 2005; 1: 516-9.

LOPES H, TAVARES W. Diagnóstico das infecções do trato urinário. **Rev Assoc Med Bras**. [periódico on-line]. 2005 [acesso 04 abril 2013]; 51(6):301-12. Disponível em: [http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto\\_diretrizes/067.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/067.pdf)

LOPEZ FA, CAMPOS JUNIOR, D. **Infecção do Trato Urinário**. In: Tratado de Pediatria. 1ª ed. Barueri, SP: Manole, 2007;1:1213-22.

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

MARTINS, F.; VITORINO, J.; ABREU, A. – **Avaliação do perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos de microorganismos isolados em urinas na região do Vale do Sousa e Tâmega**. **Acta Médica Portuguesa** 2010. Vol. 23 (2010), p. 641-646.

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

MURRAY P.R| Ken S. ROSENTHAL | MICHAEL A. Pfaller . **Microbiologia médica** Tradução da 5 Edição. 2006.

NETTO, M. R.; CLARO, J. A.. Infecções urinárias no homem. **Rev. Bras. Med.**, vol. 54: 178-183, 1999.

OLIVEIRA AC. Infecções hospitalares: repensando a importância da higienização das mãos no contexto da multirresistência. **Rev Min Enf.**2003;7(2):140-44.

PASKOVATY A; PFLOMM J.M; Myke N, Seo SK. **A multidisciplinary approach to antimicrobial stewardship: evolution into de 21st century**. **Int J Antimicrob Agents.**2005;25(1):1-10.

PEREIRA VS. **Perfil de sensibilidade das uroculturas do Hospital Regional da Asa Sul [Monografia de especialização em pediatria]. Brasília (DF): Hospital Regional da Asa Sul – Programa de residência médica; 2008.**

PODSCHUN, R. AND ULLMANN, U. - *Klebsiella* spp. as Nosocomial Pathogens: Epidemiology, Taxonomy, Typing Methods, and Pathogenicity Factors. **Clinical Microbiology Reviews**. Vol. 11, nº 4 (1998), p. 589-603.

POLETTO K, REIS C. Suscetibilidade antimicrobiana de uropatógenos em pacientes ambulatoriais na cidade de Goiânia, GO. **Rev Soc Bras Med Trop**. [periódico on-line]. 2005 [acesso 10 dezembro 2013]; 38(5):416-20. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v38n5/a11v38n5.pdf>.

ROZALSKI A; SIDARCZYK Z; KOTEKO K. Potencial virulence factors of *Proteus bacilli*. **Microbiol.Mol.Biol.Rev.**1997; 61:65-89

SADER HS, GALES AC, PFALLER MA, MENDES RE, ZOCCOLI C, BARTH A et al. **Pathogen frequency and resistance patterns in Brazilian hospitals: summary of results from three years of the SENTRY antimicrobial surveillance program.** Braz J Infect Dis 2001; 5(4):200-14.

SALZER, W. **Infecções do trato urinário.** In GATES, R. H.; Segredos de infectologia:respostas necessárias ao dia a dia em rounds, na Clínica em Exames Orais e Escritos. Porto Alegre: Artes Médicas Sul, 2000.

SCHAECHTER. M, N. CARY ENGLEBERG, BARRY L. EISENSTEIN, GERALD M. **Microbiologia (mecanismo das Doenças Infeciosas)** Terceira Edição 2010.

SCHROEDER, C.M. et al. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* O157 isolated from humans, cattle, swine, and food. **Applied Environmental Microbiology**, v. 68, n. 2, p. 576–581, feb. 2002.

STAM W.E; NORRBY, S.R. **Urinary tract infections: Disease panorama and Challenges.** J. Dis. V.183,s1,s4,2004.

O` HARA C;M; BRENNER F.W; MILLER J.M. Classification,identification, and clinical significance of *Proteus*, providencia and *Morganella*. **Clin. Microbiol. Rev.**2000; 13:534-46.

TAVARES W, MAGALHÃES GAP, SANGENIS LHC, Goulart MEM, Reis VLL. **Quinolonas. In: Antibióticos e quimioterápicos para o clínico.** 1<sup>a</sup> ed. São Paulo-SP. Atheneu 2007; 343-64.

TOPOROVKI J, GUIDONI EBM. **Infecção do trato urinário na infância.** In: Temas de pediatria. 2006;82:5-33.

UMEH, O.AND BERKOWITZ, L. B. – *Klebsiella* Infections (2009).  
VIEIRA J, SARAIVA R, MENDONÇA L, FERNANDES V, PINTO M, VIEIRAV A. **Suscetibilidade antimicrobiana de bactérias isoladas de infecções do trato urinário de pacientes atendidos no Hospital Universitário Bettina Ferro de**

**Souza, Belém-PA. Rev Bras Anal Clin.** [periódico on-line] 2007 [acesso 03 fev 2014];39(2):119-21. Disponível em: [http://www.sbac.org.br/pt/pdfs/rbac/rbac\\_39\\_02/rbac\\_39\\_2\\_07.pdf](http://www.sbac.org.br/pt/pdfs/rbac/rbac_39_02/rbac_39_2_07.pdf)

WARREN LEVINSON. **Microbiologia Médica e Imunologia** . 10 Edição. 2010.

WRIGHT G.D. Bacterial resistance to antibiotics: enzymatic degradation and modification. **Adv Drug Deliv Rev.** 2005;57(10):1451-70.