

ESCHERICHIA COLI MULTIRRESISTENTE EM INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO: UMA REVISÃO.

**ESCHERICHIA COLI MULTIRRESISTANT IN URINARY TRACT
INFECTIONS: A REVIEW.**

Ianna Caroline Santos de Albuquerque. Acadêmico do curso de graduação em Biomedicina do Centro Universitário Tabosa de Almeida – ASCES UNITA

Minellys Cecilia de Oliveira Alcântara. Acadêmico do curso de graduação em Biomedicina do Centro Universitário Tabosa de Almeida – ASCES UNITA

Sibele Ribeiro de Oliveira. Biomédica, Doutora em Ciências Biológicas, com ênfase em Microbiologia Clínica, mestrado em Biotecnologia de Produtos Bioativos pelo Departamento de Antibióticos da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), docente do curso de graduação em Biomedicina e Farmácia do Centro Universitário Tabosa de Almeida – ASCES UNITA.

* Centro Universitário Tabosa de Almeida – ASCES UNITA (Mantenedora)
Av. Portugal, 584, Bairro Universitário, Caruaru-PE, Brasil. CEP: 55016-901.
E-mail: sibeleribeiro@asces.edu.br

RESUMO

A Infecção do Trato Urinário (ITU) é uma doença multifatorial de grande incidência em todo o mundo. A causa mais comum de ITU são bactérias Gram-negativas que pertencem à família das *Enterobacteriaceae*. A *Escherichia coli* é o agente bacteriano mais frequentemente envolvido nestas infecções sendo responsável por até 80% dos casos de ITU ambulatoriais e 50% dos casos hospitalizados. Nos últimos anos, tem-se observado cada vez mais casos de resistência aos antibióticos nesse tipo de infecção e a utilização generalizada de agentes antimicrobianos é uma das causas envolvidas no desenvolvimento dos diversos tipos de resistência.

Palavras-chave: *Escherichia coli*; antibióticos; Resistência Bacteriana a Antibióticos

ABSTRACT

Urinary Tract Infection (UTI) is a multifactorial disease of great incidence worldwide. The most common cause of UTIs are gram-negative bacteria belonging to the *Enterobacteriaceae* family. *Escherichia coli* is the bacterial agent most frequently involved in these infections accounting for up to 80% of outpatient UTI cases and 50% of hospitalized cases. Unfortunately, in recent years there have been increasing numbers of cases of antibiotic resistance in this type of infection, and the widespread use of antimicrobial agents is one of the most important causes of resistance to antibiotics.

Keywords: *Escherichia coli*; Antibiotics; Drug Resistance, Bacterial

INTRODUÇÃO

A Infecção do Trato Urinário (ITU) é uma doença multifatorial de grande incidência em todo o mundo e está entre os processos infecciosos mais comumente encontradas na prática médica, com aproximadamente 150 milhões de casos por ano em todo o mundo (HENRY, 2008; SILVA, 2008).

O trato urinário é usualmente um ambiente estéril, excetuando-se a uretra distal que apresenta, naturalmente, microrganismos residentes. A manutenção deste ambiente contra possíveis infecções envolve uma série de mecanismos que atuam na prevenção das ITUs. As propriedades antibacterianas da urina, como a alta osmolaridade, baixo potencial hidrogeniônico (pH), presença de ácidos orgânicos e concentração de uréia, além do fluxo urinário e produção constante da urina possibilitam a eliminação mecânica de muitos microrganismos. Além disso, devem ser consideradas ainda as barreiras de defesa das mucosas e a imunocompetência sistêmica do hospedeiro (BARTGES, 2004).

A ITU é caracterizada pela presença de microrganismos, na maioria das vezes bactérias, que se replicam no trato urinário, podendo ser uma doença sintomática ou assintomática, acometendo pessoas de qualquer faixa etária, hospitalizada ou não; com dois fatores concomitantes: a ruptura nos mecanismos de defesa do organismo e a presença de uma quantidade bacteriana suficientemente capaz de aderir, multiplicar e persistir em uma porção do trato urinário (BARTGES, 2004; MARTINI et al. 2011).

Nas infecções urinárias agudas sintomáticas existe uma nítida predominância de *Escherichia coli*, respondendo por quase 75% dos casos, (MARTINI et al, 2011). Para o tratamento de *E. coli* em infecções urinárias, a observação do comportamento dela frente aos principais antibióticos de uso urinário, através do antibiograma, é fundamental. A *E. coli* tem adquirido resistência a maioria dos antibióticos, especialmente ampicilina, tetraciclina, sulfametoxazole, estreptomicina e carbenicilina. A resistência à ampicilina e à amoxicilina passou de 20% a 40% na década de 90, com expressivo aumento da resistência frente a nitrofurantoína e fluoroquinolonas (KORB, 2013). A falta, muitas vezes, de monitoramento da epidemiologia das resistências frente a *E. coli* aos antimicrobianos pode ser um dos fatores agravantes nas falhas da terapia antibiótica atual frente às ITUs (KORB, 2013).

As quinolonas são um grupo de antimicrobianos urinários bastante utilizados, porém, têm sido associadas à indução de resistência bacteriana contra múltiplas drogas, isso ocorrendo principalmente por meio da indução da expressão de bombas de efluxo capazes de expulsar da célula bacteriana diversos antibióticos (BARROS et al., 2008; TAVARES, 2009). A ciprofloxacina é a droga de referência desse grupo, pois sua atividade, quando sensível *in vitro* contra Gram negativos, não foi superada até o momento, mesmo quando comparada às novas quinolonas de quarta e quinta gerações. Entretanto, o abuso no emprego dessas drogas, incluindo a utilização delas de maneira profilática, levou a um aumento progressivo nas taxas de resistência (BARROS et al., 2008)

Tendo em vista a evolução do processo de resistência da *E. coli* em infecções urinárias, seu tratamento tem sido cada vez mais desafiador. Sampaio & Gales (2016) evidenciaram os primeiros casos de *E. coli* resistente a Polimixina no Brasil, uma situação preocupante diante da resistência a fármacos até então altamente eficazes e considerados de última escolha para bactérias Gram negativas multirresistentes.

Considerando a problemática atual envolvida na multirresistência de bactérias causadoras de infecções urinárias, este trabalho analisou a resistência da *E. coli* e sua evolução em infecções do trato urinário, apresentando os aspectos relacionados aos principais antibióticos resistentes e os principais mecanismos de resistência envolvidos.

MATERIAL E METODOS

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura com busca de artigos publicados em revistas científicas em português, inglês e espanhol entre os anos de 2000 a 2016 utilizando os seguintes descritores: *Escherichia coli*, antibióticos e resistência bacteriana a antibióticos. As bases científicas de dados utilizadas incluíram Pubmed e Scielo. Para a seleção dos artigos, foram adotados como critérios de inclusão artigos científicos publicados em revistas eletrônicas públicas. Os artigos científicos publicados em período inferior ao ano de 2000 e estudos que não obedeceram à pesquisa através dos descritores não fizeram parte da pesquisa.

DISCUSSÃO

Infecções urinárias

A infecção do trato urinário (ITU) constitui uma das principais causas de consulta na prática médica, somente ficando atrás das infecções respiratórias. É definida pela presença de bactéria na urina tendo como limite mínimo definido a existência de 100.000 Unidades Formadoras de Colônias bacterianas por mililitro de urina (UFC/ml). Os sinais e sintomas associados à infecção urinária incluem poliúria, urgência miccional, disúria, alteração na coloração e no aspecto da urina, com surgimento de urina turva acompanhada de alterações no sedimento urinário, hematúria e piúria (>10.000 leucócitos/mL). É comum a ocorrência de dor abdominal mais notadamente em topografia do hipogástrico (projeção da bexiga) e no dorso (projeção dos rins) podendo surgir febre (VILAR et al. 2010).

Esta infecção ocorre em todas as idades, do neonato ao idoso, mas durante o primeiro ano de vida, devido ao maior número de malformações congênitas, especialmente válvula de uretra posterior; acomete preferencialmente o sexo masculino. A partir deste período, durante toda a infância e principalmente na fase pré-escolar, as meninas são mais acometidas por ITU, cerca de 10 a 20 vezes mais do que nos meninos. Na vida adulta, a incidência se eleva e o predomínio no sexo feminino se mantém, com picos de maior acometimento no início ou relacionado à atividade sexual, durante a gestação ou na menopausa, de forma que 48% das mulheres apresentam pelo menos um episódio de infecção urinária ao longo da vida. Na mulher, a susceptibilidade à ITU se deve, entre outros fatores, à uretra mais curta e a maior proximidade do ânus com o vestibulo vaginal e uretra. (HEILBERG I. P., 2002). Outros fatores que aumentam o risco de ITU nas mulheres incluem: episódios prévios de cistite, o ato sexual, o uso de certas geléias espermicidas, a gestação e o número de gestações, o diabetes e a higiene deficiente, mais frequente em pacientes com piores condições socioeconômicas e obesas (LOPES; TAVARES, 2005).

A maioria das ITUs é causada por bactérias Gram negativas, sendo *Escherichia coli* o microrganismo invasor mais comum, sendo isolada em cerca de 70% a 90% das infecções urinárias agudas de origem bacteriana (BRAOIOS et al., 2009).

Para o diagnóstico de ITU, o exame microbiológico da urina é fundamental, realizado sempre após coleta da urina de segundo jato ou jato médio em frasco estéril. A indicação de ITU ocorre quando a urocultura apresenta, no mínimo, 100.000 Unidades Formadoras de Colônias por Mililitro de urina (UFC/mL). Contagens menores que este valor, com um único tipo bacteriano, não serão consideradas indicação de ITU significativa, especialmente se não houver leucócitos na urina (piúria). Antes da antibioticoterapia ser iniciada, é fundamental a realização da urocultura para que em seguida a sensibilidade ao melhor antibiótico seja evidenciada (TORTORA, FUNKE; CASE, 2009).

Resistência bacteriana

A resistência antibiótica ocorre quando a bactéria adquire genes que permitem a interferência no mecanismo de ação do antibiótico por mutação espontânea de DNA ou por transformação e transferência de plasmídeos (ANTONIO, et al, 2009).

Os antibióticos, substâncias produzidas – pelo menos em parte – por processo biológico, têm a propriedade de matar bactérias (caso dos bactericidas) ou inibir o crescimento destas, como ocorre com os bacteriostáticos. Possuem espectro antibacteriano, ou seja, determinada amplitude de atuação, podendo ser de amplo espectro ou de espectro reduzido, de acordo com a quantidade e tipo de bactérias que conseguem atingir e eliminar (MURRAY, ROSENTHAL, KOBAYASHI, PFALLER, 2000).

As bactérias podem ser sensíveis ou resistentes aos antibióticos. Fonseca (2000) conceitua como resistentes aquelas que são capazes de crescer *in vitro* nas mesmas concentrações obtidas no sangue quando antibióticos são administrados; e como sensíveis, aquelas que não proliferam em tais concentrações. Admite ainda que a resistência bacteriana a antibióticos pode ser natural ou adquirida. No primeiro caso, a resistência é comum a todas as bactérias de uma espécie e por si só não constitui um problema, pois conhecendo-se o espectro de atuação dos antibióticos, já é possível evitá-la. A resistência adquirida ocorre quando as bactérias deixam de ser sensíveis e passam a ser resistentes; atinge amostras de bactérias e é estimulada principalmente pelo uso indiscriminado de antibióticos, que atuam como seletores ou indutores de resistência. Quando a bactéria é sensível a apenas um antibiótico, tem-se uma resistência simples. Quando essa resistência se dá a vários antibióticos, a resistência é dita múltipla.

Tais microrganismos resistentes possuem grande capacidade de adaptação às condições externas, devido à sua estrutura genômica, sendo a resistência uma maneira encontrada por elas para sobreviver sob a presença e pressão dos antibióticos. Amato Neto *et al.* (2000) afirmam que a rapidez com que as bactérias se adaptam às alterações do meio ambiente está diretamente relacionada com a brevidade com que desenvolvem resistência a novos antibióticos.

O aparecimento de bactérias resistentes a antibióticos pode ser considerado como uma manifestação natural regida pelo princípio evolutivo da adaptação genética de organismos a mudanças no seu meio ambiente. O tempo de duplicação de algumas bactérias, por exemplo, da *E. coli* pode ser de apenas 20 minutos, dessa forma há possibilidade de serem produzidas muitas gerações em apenas algumas horas. Portanto, existem inúmeras oportunidades para uma adaptação evolutiva. Consequentemente, o emprego frequente dos antibióticos foi provavelmente um dos fatores responsáveis pelo surgimento da resistência antimicrobiana (NARCISO et al, 2010).

Mecanismos de resistência

Os mecanismos de resistência bacterianos são um fenômeno que pode ser intrínseco (ou natural) ou adquirido, podendo ocorrer por alteração da permeabilidade, ação enzimática, presença de bombas de efluxo e alteração genética do alvo (BASTOS, 2005).

A alteração da permeabilidade encontra-se associada a bactérias Gram negativas que, ao contrário das Gram positivas, apresentam membrana externa. As porinas existentes na membrana das Gram negativas são um canal para a entrada de nutrientes e outros elementos como os antibióticos para o

interior da célula. Modificações genéticas nestas proteínas podem diminuir a entrada do fármaco no interior da bactéria gerando a resistência a antibióticos (DIAS, 2009).

Quanto a ação enzimática, muitas bactérias produzem enzimas que têm a capacidade de inativar os antibióticos. Dois dos grupos enzimáticos com grande dispersão entre bactérias são o das β -lactamases, como as penicilinas, cefalosporinas e carbapenemas, responsáveis pela inativação da maioria dos antibióticos Beta-lactâmicos, e o grupo composto pelas enzimas N-acetiltransferases (AAC), O-nucleotidil-transferases (ANT) e O-fosforotransferases (APH), que são responsáveis pela inativação dos aminoglicosídeos (DIAS, 2009).

As bombas de efluxo são um dos tipos de resistência bacteriana que resulta da atividade de proteínas que promovem o efluxo do antibiótico do meio intracelular para o meio extracelular, observando-se uma diminuição da sua concentração no interior da célula. Este processo é feito por transporte ativo, ou seja, com gasto energético (CHOPRA e ROBERTS, 2001).

A alteração genética do alvo pode ser resultado da aquisição de genes ou de uma mutação. Desta forma, ocorre uma alteração do alvo original, isto é, local de ligação do antibiótico à bactéria, impossibilitando deste modo a ligação do fármaco ao local de ação. (DIAS, 2009). Este mecanismo de resistência ocorre de maneira bastante significativa no grupo dos antibióticos da classe das quinolonas, que inclui a ciprofloxacina, bastante utilizada no tratamento de ITUs, seja na comunidade ou, quando sensível, também em ambiente hospitalar.

***Escherichia coli* multirresistente em infecções urinárias**

A resistência bacteriana dos patógenos urinários mais comuns, especialmente *Escherichia coli*, é um problema com grande impacto na prática clínica. A utilização generalizada de agentes antimicrobianos, sem a devida comprovação *in vitro* de sua sensibilidade, é uma das causas mais importantes no desenvolvimento da resistência. Estudos mostram que 62,8% dos tratamentos iniciam-se empiricamente, e em apenas 18% aguardou-se o resultado do antibiograma para a tomada de decisão (BLATT & MIRANDA, 2005). No entanto, essas porcentagens podem ser muito maiores, e alguns estudos mostram que a conduta empírica pode levar ao uso desnecessário de antimicrobianos (BAIL et al., 2006). Assim, o tratamento sem o conhecimento do perfil local de resistência gera uma maior utilização de antibióticos de amplo espectro, o que estimula o desenvolvimento de linhagens locais multirresistentes (MAGALHÃES et al., 2009).

De 1986 a 1995 foram estudados no Hospital Universitário Virgen de la Arrixaca de Murcia, na Espanha, a evolução da resistência bacteriana de *E. coli*, e descobriram que o aumento do consumo de vários antimicrobianos, especialmente a ciprofloxacina está associado a um aumento significativo de resistência, destacando-se, no período de 1990-1995, cerca de 60% de resistência a ampicilina, 34% para cotrimoxazole, 23% à ciprofloxacina, 14% para cefalosporinas de primeira geração e 12% para a combinação amoxicilina com ácido clavulânico, mesmo sendo este último composto um inibidor de resistência. (GÓMEZ, 2007)

Um estudo brasileiro multicêntrico de vigilância da resistência antimicrobiana frente a enterobactérias evidenciou a resistência à colistina em amostras humanas isoladas de 2000 a 2016, incluindo *E. coli*. Esta resistência é bastante preocupante tendo em vista tratar-se de antibióticos de última escolha para o tratamento de bactérias Gram negativas multirresistentes. O estudo aponta que a *E. coli*, com resistência pela presença do gene MCR-1, está surgindo na América do Sul desde 2012. (FERNANDES et al, 2016)

O mecanismo de resistência à colistina mediada por plasmídeo (polimixina E) MCR-1 foi descrito pela primeira vez em enterobactérias isoladas de animais, alimentos e seres humanos na China. Recentemente, o gene MCR-1 também foi identificado em outros países da América Latina e Equador. Sendo assim, laboratórios de todo o mundo devem estar cientes da possibilidade de MCR-1 em isolados resistentes a polimixina de pacientes que vivem ou retornam de países latino-americanos. A presença de *E. coli* com MCR-1 mediado por plasmídeo no Brasil também é relevante para os centros médicos, onde o surgimento e disseminação de patógenos multirresistentes, associado a altas taxas de falha do tratamento, incluindo o uso de polimixinas, ocorre principalmente em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). (FERNANDES et al, 2016)

***Escherichia coli* resistente em ITUs no ambiente hospitalar**

O ambiente hospitalar constitui um vasto *habitat* para bactérias adquirirem resistência aos antibióticos. De um modo geral, o paciente internado está imunodeprimido e sujeito a diversas terapias medicamentosas e/ou procedimentos invasivos que o torna susceptível a adquirir infecção hospitalar. Qualquer falha ou negligência dos profissionais de saúde, em relação as medidas de controle de infecção hospitalar (como a lavagem das mãos), aumenta a chance de uma contaminação (SANTOS, 2004). Nesse contexto, as ITUs estão entre as infecções que mais acometem pacientes hospitalizados, principalmente em UTIs, muitas delas com *E. coli* resistente como agente etiológico, tendo em vista a grande utilização de antibióticos a nível hospitalar.

Entre os principais procedimentos invasivos em pacientes de UTI que favorecem ITUs, está o uso crônico de sonda vesical (MERMEL, 2000). Tais pacientes apresentam dificuldade de eliminação da urina e, conseqüentemente, retenção urinária que, se não tratada adequadamente, pode causar inúmeras outras complicações como a pielonefrite, incluindo *E. coli* resistente como agente das possíveis infecções (KUNIN, 2000).

Durante os procedimentos invasivos com sondagem vesical, o paciente está mais propenso a adquirir ITU. Assim, o desenvolvimento da infecção depende de múltiplos fatores envolvidos na relação bactéria-hospedeiro tais como fatores bacterianos como a virulência e a aderência aos receptores uroteliais;

fatores do hospedeiro como microbiota normal, pH ácido vaginal, pH urinário, alta concentração de uréia, ácidos orgânicos e o ato da micção que remove as bactérias da parede vesical, bem como fatores genéticos e alterações anatomofuncionais do trato urinário, que normalmente dificultam a aderência de uropatógenos ao urotélio e encontram-se reduzidos.

Outros fatores predisponentes incluem técnicas de assepsia e de sondagem vesical e tempo de sondagem, que estimulam a contaminação por bacilos Gram negativos, principalmente *E. coli*, potenciais causadores de ITU (WAZAIT, 2003). De fundamental importância para qualquer procedimento e/ou tratamento adequado é um diagnóstico preciso e precoce (TAMBYAH, 2004). Assim, é necessário que o profissional de saúde esteja atento aos sinais e sintomas clínicos apresentados pelo paciente, bem como a uma escolha correta dos exames a serem solicitados (TAMBYAH, 2000).

CONCLUSÃO

A resistência de microrganismos aos antibióticos tem aumentado bastante nas últimas décadas, com efeitos devastadores sobre a luta contra doenças infecciosas. O impacto das bactérias resistentes é mundial e representa ameaça para a população, tanto na comunidade como nos ambientes hospitalares. É um grave problema de saúde pública, de grande amplitude médico-social, cujas conseqüências, para muitos estudiosos já estão no nosso cotidiano e, se não forem minimizadas, em um futuro próximo, elas poderão ser ainda mais graves para a humanidade. É importante que os profissionais de saúde, de uma maneira geral, dentro de suas equipes multidisciplinares, reflitam sobre as graves conseqüências do uso indiscriminado de antibióticos. Nesse contexto, as ITUs têm participação importante no que se refere aos agentes etiológicos presentes, em grande parte, multirresistentes, principalmente no âmbito hospitalar.

A realização dos exames laboratoriais como uroculturas com antibiograma, é de fundamental importância para um diagnóstico correto e sucesso no tratamento, diminuindo possíveis falhas terapêuticas e conseqüentemente a resistência bacteriana. Com o passar dos anos, as bactérias vêm desenvolvendo rapidamente novas formas de resistir aos antimicrobianos e se instalam com maior facilidade no hospedeiro, prejudicando-o e levando-o a quadros de infecções que variam de baixa a alta gravidade.

REFERÊNCIAS

- HENRY, John Bernard. **Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais**. 20 ed. Tradução: Ida Cristina Gubert. Baruri: Manole, 2008.
- SILVA, Carlos Henrique Pêsoa de Meneses. **Protocolos de Microbiologia Clínica: urocultura**. NewsLab, edição 88, 2008.
- BARTGES, J. W. **Diagnosis of urinary tract infections**. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15223209>>. Acesso em: 12 de maio de 2012.
- MARTINI, Rosiéli et al. **Caracterização de culturas de urina realizadas no laboratório de análises clínicas do hospital universitário de Santa Maria – Santa Maria, RS, no período de 2007 a 2010. 2011**. Manual de referências bibliográficas. Disponível em: http://www.newslab.com.br/newslab/revista_digital/100/artigo-4.pdf. Acesso em: 19 de dezembro de 2016.
- KORB, Arnildo; NAZARENO, Eleusis R. et al; **Resistência da bactéria *Escherichia coli* em infecções do Trato Urinário em pacientes ambulatoriais**. 1º ed. Revista de biologia e ciências da terra. 2013.
- BARROS, E.; MACHADO, A.; BITTENCOURT, H.; CARAMORI, M.L; SPRINZ, E. **Antimicrobianos – Consulta rápida**. 4.ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.
- TAVARES, W. **Antibióticos e quimioterápicos para o clínico**. 2.ed. São Paulo: Ateneu, 2009.
- BRAIOS, A. et al. **Infecções do trato urinário em pacientes não hospitalizados: etiologia e padrão de resistência aos antimicrobianos**. J Bras Patol Med Lab. v. 45, n. 6,p. 449-456. Dezembro 2009
- HEILBERG, I. P. **Abordagem diagnóstica e terapêutica na infecção do trato urinário – ITU**. Revista da Associação Médica Brasileira. São Paulo. 2003
- MURRAY, Patrick R et al. **Microbiologia Médica**. 7 ed. São Paulo: Elsevier, 2009.
- TORTORA, Gerard J. FUNKE, Berdell R.; CASE, Christine L. **Microbiologia**.8 ed. Tradução: Roberta Marchiori Martins. Porto Alegre: Artmed, 2005.

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

VILAR, Fernando C.; MOTA, Leticia M.; et al. **Infecção do trato urinário**. 1º ed. Ribeirão Preto. 2010.

MITTELSTAEDT, Simone; CARVALHO, Vania M.; **Escherichia coli enterohemorrágica (EHEC) O157:H7 – revisão**. 1º ed. Rev Inst Ciência e Saúde. 2006.

DIAS, Margarida; MONTEIRO, Micaela S. **Antibióticos e resistência bacteriana, velhas questões, novos desafios**. Disponível em: http://www.ceatenf.ufc.br/ceatenf_arquivos/ceatenf_arquivos/Artigos/35.pdf. Acesso: 07 de novembro de 2016.

RANG, M.; DALE, J. **Farmacologia**. 5.ed. São Paulo: Elsevier, 2003.

ACOSTA, Consuelo V.; JUÁREZ, Patricia C. et al. **Resistencia bacteriana de cultivos de orina en un hospital oncológico: seguimiento a diez años**. 4º Ed. Salud Pública de México, 2016.

JAVIER, Néstor; GÓMEZ, Pavón. **Diagnóstico y tratamiento de infección de las vías urinarias en embarazadas que acuden a Emergencia y consulta externa del Hospital Bertha Calderón Roque en Managua, Nicaragua**. 1º Ed. Perinatología y Reproducción Humana. 2012.

RIVERÓN, Fernando F.; HERNANDEZ, Jorge L. et al. **Resistencia Bacteriana**. Revista Cubana de Medicina Militar. 2003.

FONSECA, Almir Lourenço da. **Antibióticos na clínica diária**. 6 Ed. Rio de Janeiro: EPUB, 2000.

STROL, W. A.; ROUSE, H.; FISHER, B. **Microbiologia Ilustrada**. Porto Alegre: Art Med, 2004.

AMATO NETO, V.; LEVI, G. C.; LOPES, H. V.; MENDONÇA, J. S.; BALDY, J. L. da S. **Antibióticos na prática médica**. 5 ed. São Paulo: Roca, 2000.

BASTOS, João, **Intervenção farmacêutica na infecção urinária**, Farmácia Portuguesa, Nº 156, 2005.

CHOPRA, Ian; ROBERTS, Marylin; **Tetracycline Antibiotics: Mode of Action, Applications, Molecular Biology, and Epidemiology of Bacterial Resistance**; Microbiology and Molecular Biology Reviews, 2001.

DIAS, Daniela Jones Antunes; **Estudo dos Principais Mecanismos de Resistência aos Antibióticos β -lactâmicos em Bactérias Patogênicas de Gram negativo**. Universidade Nova de Lisboa, 2009.

GÓMEZ, Joaquin. **Infección urinaria por Escherichia coli multirresistentes: impacto clínico y nuevas perspectivas**. Med Clin. 2007.

FERNANDES, M.R.; MOURA Q.; SARTORI L. et al. **Silent dissemination of colistin-resistant Escherichia coli in South America could contribute to the global spread of the mcr-1 gene**. 2016.

SANTOS, N. Q.; **A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar**. Texto Contexto Enferm 2004; 13(n.esp):64-70.

MERMEL, L.A. **Prevention of intravascular catheter-related infections**. Ann Intern Med, v. 132, n. 5, p. 391-402, 2000.

KUNIN, C.M. **Urinary tract infections and pyelonephritis**. In: GOLDMAN, L.; BENNETT, J.C. Cecil textbook of medicine. 21 ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000, cap. 111. p. 613-7.

WAZAIT, H.D. et al. **Catheter-associated urinary tract infections: prevalence of uropathogens and pattern of antimicrobial resistance in a UK hospital (1996-2001)**. BJU Int, v. 91, n. 9, p. 806-9, 2003.

TAMBYAH, P.A. **Catheter-associated urinary tract infections: diagnosis and prophylaxis**. Int J Antimicrob. Agents, v. 24 Suppl 1, p. S44-S8, 2004.

TAMBYAH, P.A.; MAKI, D.G. **Catheter-associated urinary tract infection is rarely symptomatic: a prospective study of 1497 catheterized patients**. Arch Intern Med, v. 160, n. 5, p. 678-82, 2000.

ANTONIO, N. S.; OLIVEIRA, A. C.; CANESINI, R.; ROCHA, J. R. **Mecanismos de resistência bacteriana**. Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária. Ano VII. 2009.

CUETO, M. **Microbiological diagnosis of urinary tract infections**. Enferm Infecc Microbiol Clin, v. 23 (suppl 4), p. 9-14, 2005.

NARCISO A, LITO L, CRISTINO JM, DUARTE A. **Escherichia coli Uropatogênica: Resistência aos Antibióticos Versus Factores de Virulência**. Acta Urol. 2010; 27(2):11-20.

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

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