

UNIT- CENTRO UNIVERSITÁRIO TIRADENTES

CURSO BACHARELADO EM BIOMEDICINA

ANDRESSA MOURA SOUZA

MARIA ARIANA SANTOS DE SOUZA

**ENTEROBACTÉRIAS PRODUTORAS DE
BETALACTAMASES DE ESPECTRO ESTENDIDO (ESBL)
EM ISOLADOS DE UROCULTURAS**

MACEIÓ-AL

2016

ANDRESSA MOURA SOUZA
MARIA ARIANA SANTOS DE SOUZA

**ENTEROBACTÉRIAS PRODUTORAS DE
BETALACTAMASES DE ESPECTRO ESTENDIDO (ESBL)
EM ISOLADOS DE UROCULTURAS**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado
para obtenção do Grau de Bacharel no Curso de
Biomedicina do Centro Universitário Tiradentes -
UNIT.

Orientador: Prof. Dra. Maria Anilda dos Santos
Araújo

MACEIÓ-AL

2016

ANDRESSA MOURA SOUZA
MARIA ARIANA SANTOS DE SOUZA

**ENTEROBACTÉRIAS PRODUTORAS DE BETALACTAMASES DE ESPECTRO
ESTENDIDO (ESBL) EM ISOLADOS DE UROCULTURAS**

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado pela
Banca Examinadora para obtenção do Grau de
Bacharel, no Curso de Biomedicina do Centro
Universitário Tiradentes – UNIT, com linha de
pesquisa em Microbiologia Clínica.

Data de defesa: 21 de junho de 2016.

Resultado: _____.

BANCA EXAMINADORA

Esp. Marcela de Almeida Costa Marques
Biomédica/Laboratório De Análises Clínicas Hélia Mendes
Professora Avaliadora

Prof. Me. Carlos Daniel Passos Lobo
Centro Universitário Tiradentes - UNIT
Professor Avaliador

Profa. Dra. Maria Anilda dos Santos Araújo
Centro Universitário Tiradentes - UNIT
Orientadora

Aos nossos familiares e a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram na elaboração e conclusão desse trabalho.

ENTEROBACTÉRIAS PRODUTORAS DE BETALACTAMASES DE ESPECTRO ESTENDIDO (ESBL) EM ISOLADOS DE UROCULTURAS

PRODUCING ENTEROBACTERIA OF BETALACTAMASES EXTENDED-SPECTRUM IN ISOLATED FROM URINE CULTURE

Andressa Moura de Souza¹, Maria Ariana S. de Souza¹
Maria Anilda dos Santos Araujo²

¹ Acadêmicas do curso de Biomedicina da UNIT- Maceió, Alagoas

² Docente do curso de Biomedicina da UNIT - Maceió, Alagoas

RESUMO

A infecção do trato urinário (ITU) corresponde a uma das patologias de maior frequência na clínica médica e confere demasiado risco quando associadas à produção de betalactamases de espectro estendido (ESBL) por limitar consideravelmente a antibioticoterapia. Objetivou-se descrever e fornecer informações a respeito da presença de betalactamases de espectro estendido (ESBL) em isolados de uroculturas a fim de elucidar a importância de controle na disseminação desses microrganismos, além de enfatizar a necessidade da antibioticoterapia racional na prática médica. Tratou-se de estudo exploratório de natureza bibliográfica, com revisão crítica da literatura, cuja configuração se caracteriza como um processo de levantamento e análise de publicações pregressas a partir de busca ativa em base de dados de documentos eletrônicos. Um dos maiores problemas encontrados em saúde pública é a produção de mecanismos de resistência bacterianos, sendo a produção de ESBL um fator de risco para aumento das complicações terapêuticas. As bactérias isoladas com maior frequência na produção de ESBL são cepas do gênero *Klebsiella* sp e isolados de *Escherichia coli*. A detecção precoce dessas bactérias multirresistentes confere suma importância para que ocorra a realização do tratamento adequado e auxilia nas medidas de isolamento dos pacientes necessárias para impedir a proliferação destes patógenos em surtos comunitários e/ou nosocomiais. A monitorização microbiológica dos pacientes contribui de maneira efetiva na limitação do aparecimento de cepas multirresistentes, pois infere na antibioticoterapia racional e reduz as taxas de morbidade e mortalidade nos grandes centros de saúde ou na comunidade.

Palavras-chave: urocultura, resistência bacteriana, ESBL.

ABSTRACT

Urinary tract infection (UTI) corresponds one of highest frequency pathology in clinical medicine and gives too much risk when associated with the production of extended-spectrum betalactamases (ESBL) to limit considerably the antibiotic therapy. The aim was to describe and provide information about the presence of extended-spectrum betalactamases (ESBL) in isolated from urine, in order to elucidate the importance of control in the dissemination of these microrganisms, in addition to emphasizing the need for the rational antibiotic therapy

in medical practice. It was exploratory study of bibliographical nature, with review of the literature, whose configuration is characterized as a process of survey and analysis of previous publications from active search in the database of electronic documents. One of the biggest problems in public health is the production of bacterial resistance mechanisms and the ESBL production considered a risk factor for increasing the therapeutic complications. The most frequently isolated bacteria on ESBL production are strains of the genus *Klebsiella* sp. and isolated from *Escherichia coli*. Early detection of these multidrug-resistant bacteria gives utmost importance to the realization of proper treatment and in patients isolation measures necessary to prevent the proliferation of these pathogens in nosocomial outbreaks and/or community. Microbiological monitoring of patients contributes effectively in limiting the emergence of multidrug-resistant strains, as in rational antibiotic therapy and infers reduces the rates of morbidity and mortality in large health centres or in the community.

Key words: urine culture, bacterial resistance, ESBL.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	08
2 REFERENCIAL TEÓRICO	09
2.1 INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO (ITU's)	09
2.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL	11
2.2.1 Uroculturas	11
2.2.2 Teste de Sensibilidade a Antibióticos (TSA)	13
2.3 RESISTÊNCIA BACTERIANA E PERFIL ESBL	15
3 METODOLOGIA	18
4 DISCUSSÃO	19
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	23
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24

1 INTRODUÇÃO

A infecção do trato urinário (ITU) compreende uma das comorbidades mais frequentes na clínica médica, sobretudo para aqueles indivíduos que possuem doenças de base ou distúrbios neurológicos que afetem o trato geniturinário como nos casos dos diabéticos e dos portadores de bexiga neurogênica (BARACUHY et al., 2013; SILVEIRA et al., 2010).

Dentre as pessoas mais atingidas se destacam as mulheres jovens com vida sexual ativa, os idosos e as crianças de até um ano devido a fatores de ordem anatômica, fisiológica, imunológica e, especialmente, os relacionados a deficiências na higiene pessoal (TAMBORINI et al., 2011; SILVA et al., 2015).

O diagnóstico das ITU's é realizado a partir da realização da urocultura para identificação bacteriana associada ao teste de sensibilidade aos antibióticos, considerados exames padrão-ouro quanto à confirmação das infecções do trato geniturinário baixo ou alto. Contudo, tais exames necessitam de controle rigoroso durante todos os processos de análise, em especial na fase pré-analítica por haver diversos interferentes que podem invalidar ou descaracterizar os resultados (OPLUSTIL et al., 2010; CAMARGO et al., 2011; SBPC, 2015).

Os microrganismos mais isolados em amostras de urina são os bacilos Gram-negativos fermentadores, em geral, o grupo das Enterobactérias, responsáveis por quase 90% dos casos de uretrites, cistites e pielonefrites, com destaque para *Escherichia coli*, *Klebsiella ssp*, *Proteus ssp* e *Enterobacter ssp*. No ambiente hospitalar, as infecções urinárias estão relacionadas à instrumentação invasiva como o uso de sondas vesicais (SPÍNDOLA, 2006; FREIRE, 2015; DIAS et al., 2015).

As Enterobactérias possuem grande capacidade de mutação e adaptação ao meio, especialmente quando estimuladas por mecanismos de resistência induzidos, conferindo-lhes alto grau de resistência aos agentes antimicrobianos e gerando dificuldades terapêuticas tanto no ambiente comunitário quanto no ambiente hospitalar (MURRAY et al., 2009).

Quando há produção de Betalactamases de Espectro Estendido (ESBL) por estes microrganismos a antibioticoterapia torna-se limitada e complexa, pois esta enzima possui a capacidade de inativar agentes betalactâmicos, monobactâmicos e as cefalosporinas de 1ª a 4ª geração (COSTA, 2009; OPLUSTIL et al., 2010; MARQUES, 2015).

Logo, o objetivo foi e fornecer informações a respeito da presença de Betalactamases de Espectro Estendido (ESBL) em isolados de uroculturas a fim de elucidar a importância de

controle na disseminação desses microrganismos e enfatizar a necessidade da antibioticoterapia racional na prática médica.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO (ITU's)

As infecções do trato urinário (ITU) constituem um dos quadros mais frequentes entre as infecções humanas e compreendem várias síndromes, caracterizadas pela presença de microrganismos no trato urinário e por serem acompanhadas de resposta inflamatória aguda e sintomática (SBPC, 2015).

As síndromes mais frequentes incluem a cistite, a bacteriúria assintomática e a pielonefrite, esta última envolve os rins e a pelve renal e é geralmente associada a sintomas sistêmicos, como a febre. Já a bacteriúria assintomática tem maior significado clínico em gestantes, indivíduos em uso de dispositivos ou submetidos a procedimentos invasivos no trato urinário e crianças com refluxo vesicouretral (SILVA, 2008; GUIMARÃES et al., 2015).

Em geral, as ITU's são causadas por um único uropatógeno, todavia, uroculturas com até dois microrganismos podem ser relevantes, especialmente em pacientes de unidades de terapia intensiva (UTI's) ou nos casos crônicos que incluem pacientes com disfunção vesical grave de origem neurogênica, que permanecem por muito tempo cateterizados. Estima-se que aproximadamente 10% da população feminina tenha o menos um episódio de infecção urinária ao longo da vida, podendo esta ser complicada ou não complicada (MACHADO et al., 2007; BARBERINO, 2010; FILHO et al., 2013).

A infecção do trato urinário não complicada ocorre em pacientes com estrutura e função do trato urinário normais e é adquirida fora de ambiente hospitalar. Já as complicadas estão associadas às causas obstrutivas, anátomofuncionais, metabólicas, ao uso de cateter de demora ou qualquer tipo de instrumentação e derivações ileais (COSTA, 2009).

A presença de cálculos renais, doenças com predisposição à infecção renal ou na vigência de cateterismo vesical, procedimentos cirúrgicos do trato urinário. São consideradas infecções complicadas também, pelo maior risco, as ITU's em crianças e as infecções do trato urinário alto pelo risco iminente de uroseps (OPLUSTIL et al, 2010).

A susceptibilidade à ITU na mulher está ligada a anatomia da uretra ser mais curta e à maior proximidade do ânus com a vagina e uretra, além dos picos de maior acometimento estarem relacionados ao início da atividade sexual, gestação, menopausa e, principalmente à higiene deficiente. No homem, o maior comprimento uretral, o maior fluxo urinário e o fator antibacteriano prostático são protetores, além da circuncisão que pode estar associada a menor ligação de enterobactéria à mucosa do prepúcio conferindo proteção contra as infecções das vias urinárias (LOPES, 2009).

As Enterobactérias são uma importante causa de infecções humanas e também de infecções hospitalares, estas últimas, em geral, são causadas por bactérias multirresistentes se tornando cada vez mais importantes, por conta da elevada morbidade e mortalidade, agindo como agentes patogênicos primários ou oportunistas (TRABULSI et al., 2008; MURRAY et al., 2009).

A espécie *Escherichia coli* causa infecção intestinal por diferentes mecanismos e vários outros sorotipos especificamente associados às infecções urinárias, meningites e provavelmente outras infecções extraintestinais. A *Escherichia coli* é o microrganismo invasor mais comum, ocorrendo em cerca de 80% a 90% das infecções bacterianas agudas não complicadas das vias urinárias (MURRAY et al., 2009; PELOSO, 2004).

Por possuir fímbrias ou pili (pêlos), que são apêndices filamentosos menores e mais curtos que os flagelos, estes microrganismos tendem a se fixar na parede do trato urinário para não ser arrastado pelo fluxo urinário (SPÍNDOLA, 2006; TRABULSI et al., 2008).

As bactérias do gênero *Klebsiella* são frequentemente isoladas de materiais biológicos humanos, sendo a espécie mais isolada a *K. pneumoniae*, encontrada nas fezes de 30% dos indivíduos normais e, com menor frequência, na nasofaringe (REIS et al., 2003). Na condição de patógeno oportunista, causa infecções em pacientes imunocomprometidos, além de estar associada a pneumonias e infecções em outros órgãos. No ambiente nosocomial causa infecções urinárias com altos graus de resistência a partir de diversos mecanismos como a produção de betalactamases e carbapenemases (LIMA et al., 2014).

As espécies de *Proteus* são encontradas em infecções das vias urinárias e causam bacteremia e lesões focais em pacientes debilitados, sendo *Proteus mirabilis* o principal causador de infecções urinárias. Sua rápida motilidade pode contribuir para invasão do trato urinário (BROOKS et al., 2014).

Três espécies de *Enterobacter*, causam a maioria das infecções causadas pelo gênero, *E. cloacae*, *E. aerogenes* e *E. sakazakii*. Estas bactérias causam um largo espectro de infecções hospitalares e urinárias. A maioria desses microrganismos possui a AmpC, que as

tornam intrinsicamente resistentes à ampicilina e a cefalosporinas de primeira e segunda geração (BROOKS et al., 2014).

Neste contexto, as populações de maior risco incluem os recém-nascidos, pacientes cirúrgicos, portadores de neoplasias e diabetes (TRABULSI et al., 2008; NETO et al., 2004). Sua importância se traduz pelas limitações terapêuticas e pelo significativo impacto na prática clínica, pois esses microrganismos estão relacionados a altas taxas de morbimortalidade e tratamento hospitalar oneroso (MURRAY et al., 2009). O que remete a estes microrganismos atenção especial dentro do contexto hospitalar e comunitário como agente patológico em ascensão.

2.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

2.2.1 Urocultura

A cultura de urina é considerada o método laboratorial de referência para o diagnóstico das infecções do trato urinário por se tratar de um exame simples, de fácil execução e interpretação. Trata-se de técnica quantitativa, cujos resultados confirmatórios baseiam-se em contagem do número de unidades formadoras de colônias/mL de urina (UFC/mL) a partir do isolamento bacteriano em meios de culturas gerais e diferenciais para amostras de urina não centrifugadas (SBPC, 2015).

Apesar de todos os benefícios agregados a este exame como a fácil aplicabilidade e baixo custo, existe um grande contratempo, pois para se obter resultados fidedignos, a fase pré-analítica deve ser rigorosa com orientação correta quanto aos procedimentos de coleta e transporte fornecidos ao paciente, a fim de reduzir ou evitar ao máximo os riscos de contaminação com a microbiota uretral e perineal (OPLUSTIL et al., 2010).

As amostras devem ser transportadas em até 2 horas em temperatura ambiente ou sob refrigeração (2 a 8° C) em até 24 horas. A segunda opção é mais recomendada no Brasil por apresentar regiões com elevadas temperaturas. Quando não for possível a refrigeração, recomenda-se o uso de conservantes bacteriostáticos, como a ácido bórico, que mantém o pH em torno de 6,0, preservando a contagem de colônias próxima a contagem real. Por 24 a 48 horas, diminuindo as chances de falso-positividades (CARVALHAL et al., 2006; SILVEIRA et al., 2010; CAMARGO et al., 2011).

Não existe um método-padrão utilizado por todos os laboratórios microbiologia para o processamento de urocultura, mas alguns princípios básicos devem ser seguidos para validação dos resultados como a quantificação de 100.000 UFC/ml para procedimentos não invasivos e para os métodos invasivos de coleta uma contagem de detecção de até 10^2 UFC/mL, quando utilizada a alça de 10 uL. (SBPC, 2015).

Quanto ao isolamento em meios, recomenda-se o uso de ágar sangue de carneiro a 5% e um meio seletivo para bacilos Gram-negativos (ágar MacConkey ou Eosina Azul de Metileno – EMB), porém o meio ágar Cystine Electrolyte Deficient (CLED) (Figura – 1) é o mais difundido devido a otimização dos custos e capacidade de permitir o crescimento de bactérias Gram-negativas e Gram-positivas, além de inibir o crescimento exacerbado do “véu” formado pelas colônias de *Proteus ssp* por se tratar de um meio pobre em eletrólitos (OPLUSTIL et al, 2010).

Todavia, os meios com substratos cromogênicos têm sido amplamente difundidos na microbiologia clínica por terem a vantagem de identificação presuntiva dos principais gêneros e espécies associados à ITU, além de caracterizar de melhor forma as culturas polimicrobianas, reduzindo drasticamente o número de identificações desnecessárias através de baterias bioquímicas convencionais (SILVEIRA et al., 2010; CAMARGO et al., 2011).

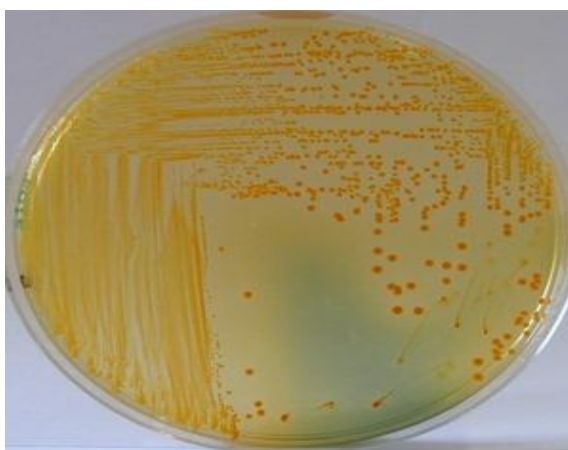


Figura 1- Cultura positiva apresentando bactéria fermentadora da lactose e contagem $> 10^5$ UFC/mL.
Fonte: www.antibiotique.eu

A correlação com os dados do sedimento urinário (Figura – 2), hemograma (quando houver) e bacterioscopia da urina não centrifugada (Figura - 3) são de fundamental importância para o diagnóstico, uma vez que conferem uma melhor interpretação dos resultados e tomada de decisões terapêuticas, pois evidenciam tanto a celularidade da amostra

como a presença de leucócitos e a descrição morfotintorial do uropatógeno possivelmente envolvido na infecção urinária (SBPC, 2015).

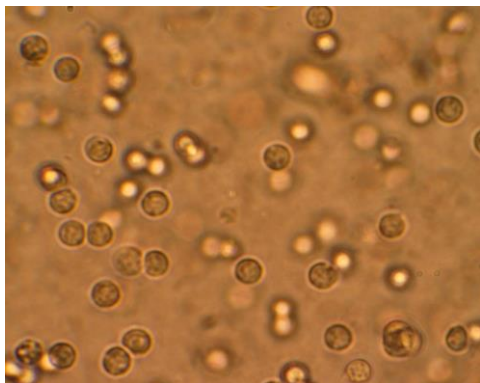


Figura 2- Sedimento urinário apresentando piúria maciça.
Fonte: www.antibiotique.eu

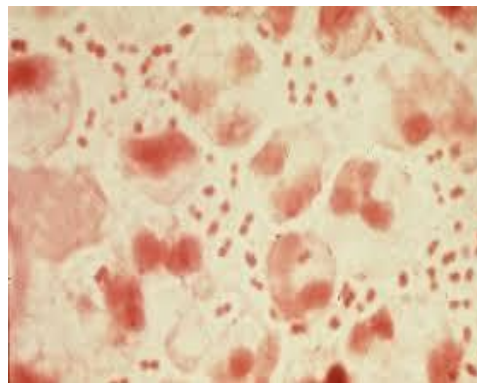


Figura 3- Bacterioscopia da urina não centrifugada com piúria e presença de cocos Gram-negativos.
Fonte: www.biomedicinapadrão.com.br

Deve-se considerar que as infecções urinárias verdadeiramente polimicrobianas não são muito comuns, embora não raras, em especial quando se trata de pacientes em situações específicas, como, por exemplo, pielonefrite, prostatite e cateterismo urinário, em que a incidência aumenta consideravelmente (SILVEIRA et al., 2010).

Para o diagnóstico da ITU devem ser levados em consideração a contagem de colônias, o método de coleta das amostras e dados demográficos e clínicos como sexo, idade, presença ou ausência de sintomas, população de risco, além de correlacionar todos os dados laboratoriais a fim de elucidar a presença de uma possível infecção urinária, contaminações ou uma colonização (CAMARGO et al., 2011).

2.2.2 Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos (TSA)

O Antibiograma ou Teste de Sensibilidade aos Antibióticos é utilizado na caracterização da sensibilidade ou resistência bacteriana frente aos agentes quimioterápicos ou antibióticos. Dentre os mais difundidos se destaca o método de disco difusão em meio ágar Mueller Hinton de Kirby e Bauer, por se tratar de uma técnica extremamente flexível com uma grande variedade de antibióticos e concentrações disponíveis, além de ser de fácil execução (APPLETON, 2004).

Tal teste ainda é capaz de fornecer indicações visuais de padrão do inóculo, presença de contaminações, antagonismo e sinergismos entre antibióticos adjacentes e atividade de betalactamases (OPLUSTIL et al., 2010).

Apesar de ser um método simples, a reprodutibilidade dos resultados depende intrinsecamente do padrão técnico adotado e da rigorosa execução de todos os procedimentos e cuidados especiais em todos os processos que vão desde a preparação do meio de cultura a colocação adequada dos discos (JÚNIOR et al., 2009).

Dentre estes fatores se destacam a espessura do meio que não deve passar dos 4 mm para que não sejam reportados halos alargados em regiões menos espessas ou halos menores devido a maior espessura. Cuidados com o armazenamento dos discos de antibióticos, a aferição do potencial hidrogeniônico e, sobretudo, a padronização correta do inóculo bacteriano que deve obedecer à escala de MacFarland a 0,5% a fim de reportar avaliações *in vitro* controladas e dentro das conformidades baseadas nas normas estabelecidas pela NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards), CLSI (Clinical e Laboratory Standards Institute) e o BrCAST-EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (SBPC, 2015).

O aumento da prevalência de enterobactérias produzindo estas betalactamases determinou o desenvolvimento de metodologias para a detecção da produção destas enzimas no microrganismo isolado, condição importante para o tratamento do paciente, porque permite ao médico selecionar o antibiótico adequado evitando medicamentos ineficazes e de alto custo (DAGOSTIN, MICHELON, 2011).

Para detecção de mecanismos de resistência, vários padrões foram instituídos, dentre eles o teste confirmatório para pesquisa de betalactamases de espectro estendido (ESBL), que consiste num método de disco aproximação ou duplo disco difusão (Figura – 4) realizado a partir da colocação de um disco de antibiótico contendo inibidor de betalactamase (Amoxicilina + Ácido Clavulânico) e, disposto a 20 mm de distância, outros discos de cefalosporinas de terceira geração e monobactâmico, cujo aparecimento de uma “zona fantasma” ou o alargamento do halo de inibição da cefalosporina confirma a produção de ESBL (TRABULSI et al., 2008; OPLUSTIL et al., 2010).



Figura 4 – Pesquisa positiva para produção de ESBL com produção de zona de alargamento na região de intersecção dos halos.

Fonte: www.biomedicinapadrão.com.br

A pesquisa de ESBL é indicada para confirmação da presença de enzimas para fim de controle epidemiológico e a partir dela qualquer resultado para betalactâmicos, monobactâmicos ou cefalosporinas devem ser reportados como resistentes, agindo como grande aliado nos processos de controle e tratamento efetivo das infecções.

2.3 RESISTÊNCIA BACTERIANA E PERFIL ESBL

A identificação de microrganismos, seus mecanismos de ação e patogenias causadas por eles em conjunto com seu tratamento possibilitaram benefícios tanto para alimentação como para cura. Mesmo com o progresso, a microbiologia pôde obter incontáveis avanços a partir de estudos sobre o nicho ecológico e a história evolutiva destes seres, favorecendo benefícios como o uso de boas práticas de higiene e controle sanitário, bem como o uso de antibióticos (GONÇALVES, 2014).

Após a descoberta da penicilina outros antibióticos foram sendo desenvolvidos, entre as principais classes dos antibióticos temos os betalactâmicos, cefalosporinas, carbapenemas, aminoglicosídeos, tetraciclina, rifamicinas, macrolídeos, cloranfenicol, quinolônicos, sulfonamidas, trimetopim, metronidazol, entre outros. Atualmente a penicilina é utilizada de forma menos frequente em razão de seu uso indiscriminado que causa a seleção das bactérias resistentes ou pela modificação da PBP (Proteína Ligadora de Penicilina) (TRABULSI et al., 2008).

Um dos avanços da medicina moderna tem sido o desenvolvimento de antibióticos e outros agentes antimicrobianos, porém a produção de resistência a eles por micróbios-alvo é uma preocupação crescente (TORTORA et al., 2012).

A seleção natural de cepas resistentes criou uma competição entre a tecnologia e a evolução microbiana com o uso desregrado de agentes antimicrobianos. Há varias décadas, a resistência aparece em vírus, bactérias, fungos e protozoários levando a novos desafios tanto para o tratamento individual como para os programas de controle (SILVEIRA et al., 2010).

A resistência em microrganismos previamente susceptíveis ocorre quando se utiliza inadequadamente um agente antimicrobiano, ocorrendo desta forma uma pressão seletiva de cepas mais resistentes no meio de uma população (GRILLO, 2013).

Em geral se classificam em resistentes as que crescem *in vitro*, nas concentrações que antibióticos atingem no sangue quando administrados nas recomendações de uso clínico, sendo a resistência natural ou adquirida. A natural corresponde a uma característica da espécie bacteriana e todas as amostras dessa espécie tem essa propriedade, na adquirida, somente partes das amostras são resistentes (TRABULSI et al., 2008).

Algumas bactérias são naturalmente resistentes a um determinado agente antimicrobiano em consequência da ausência de local específico para a atuação do fármaco, outras bactérias são naturalmente resistentes porque o fármaco é incapaz de atravessar a parede ou a membrana celular do microrganismo, e assim não consegue alcançar o lugar de atuação, tal resistência é conhecida como resistência intrínseca (BURTON, 2012).

São vários os mecanismos químicos que podem levar uma bactéria a se tornar resistente como exemplo pode-se citar a produção de enzimas que modificam a molécula do antibacteriano tornando-o inativo, diminuição de permeabilidade a entrada do antibacteriano, alteração do alvo, síntese de novas enzimas que não sofrem ação do antibacteriano e expulsão do antibacteriano da célula (TAVARES, 2000).

Como consequência do uso indiscriminado de antimicrobianos os índices de resistência passaram a crescer muito entre as bactérias, chegando a um quadro atual onde a quase totalidade das espécies bacterianas por sofrer pressão seletiva, passando a desenvolver resistência a um ou mais antibióticos (OPLUSTIL et al., 2010).

A capacidade de adquirir resistência bem como seu grau de resistência adquirida, é propriedade bastante variável entre bactérias, algumas raramente adquirem e outras o fazem com grande frequência. O mecanismo de resistência causa enormes problemas terapêuticos com implicações para saúde pública, especialmente no ambiente hospitalar, favorecendo altas

taxas de morbidade e mortalidade, sobretudo em idosos, neonatos e indivíduos com déficit imunológico (GUIMARÃES, 2010).

Dentre os microrganismos mais importantes os bacilos Gram-negativos destacam-se a Família *Enterobacteriaceae*, devido à apresentação de um número extraordinário de betalactamases de espectro ampliado (ESBL) e metalobetalactamases de origem cromossômica ou plasmidial (BERTONCHELI, 2008).

Por produzirem enzimas com um grande espectro de atividade, estes microrganismos são denominados de betalactamases de espectro estendido (ESBL). A produção destas enzimas foi descrita pela primeira vez na década de 80 em cepas de *Klebsiella sp.* e logo depois em cepas de *E.coli*, na Alemanha e Estados Unidos. Durante a década de 90, transformou-se num problema global (JÚNIOR, et al., 2009).

As ESBL constituem um grupo de enzimas derivadas das betalactamases clássicas TEM-1, TEM-2 e SHV-1. As enzimas foram denominadas de ESBL devido ao fato da maioria dessas enzimas serem codificadas por genes localizados em plasmídeos (JUNIOR, 2004). São enzimas capazes de hidrolisar o anel betalactâmico de fármacos como cefalosporinas e monobactâmicos (SOARES et al., 2005).

Vários antibióticos betalactâmicos foram desenvolvidos nos últimos vinte anos e especificamente preparados para serem resistentes a esta ação hidrolítica das ESBL. Entretanto, novas enzimas surgiram pela pressão seletiva do uso e abuso dos novos antibióticos (ALMEIDA, 2013).

O aparecimento de ESBL restringe as opções terapêuticas, sendo as cepas de *Klebsiella sp.* e *Escherichia coli* os microrganismos mais comuns quanto à produção desta enzima. Contudo, foi verificada a produção de betalactamases em outras Enterobactérias e bacilos Gram-negativos não fermentadores, como *Proteus mirabilis* e *Pseudomonas aeruginosa*, respectivamente. Tais enzimas hidrolíticas têm o potencial de inativar penicilinas, cefalosporinas de 1ª a 4ª geração e os monobactâmicos (OPLUSTIL et al., 2010).

As cepas produtoras de ESBL podem ser responsáveis por grandes surtos hospitalares com alta morbidade e mortalidade, agindo como uma importante fonte de transferência de resistência aos antibióticos para outros microrganismos (LIMA et al., 2014).

A alta incidência de estirpes produtoras de ESBL no ambiente nosocomial é considerado um indicativo de atividades deficientes no controle de infecção e do uso de antibióticos. Assim como, o uso excessivo de outros antibióticos de largo espectro. O diagnóstico e o tratamento de infecções causadas por microrganismos produtores destas

enzimas são considerados complexos, por limitarem a terapêutica, especialmente nos casos de bacteremias (DAGOSTIN, MICHELON, 2011).

De acordo com NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) os microrganismos *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* e *Escherichia coli* também estão relacionados a aquisição de resistência pela produção de carbapenemases por hiperprodução de ESBL (Betalactamases de Espectro Ampliado) ou AmpC associada a diminuição da permeabilidade da membrana externa (DIENSTMANN et al., 2010).

3 METODOLOGIA

Trata-se de estudo exploratório de natureza bibliográfica, com revisão crítica da literatura, cuja configuração se caracteriza como um processo de levantamento e análise de publicações pregressas a respeito da presença de betalactamases de espectro estendido (ESBL) em isolados de uroculturas. Os artigos foram selecionados a partir de busca ativa em base de dados de documentos eletrônicos, dentre elas a Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), LILACS, Scielo Brasil, Ministério da Saúde e Pubmed.

Os artigos foram coletados a partir da utilização dos descritores, “infecções do trato urinário”, “resistência bacteriana”, “uroculturas” e “betalactamases de espectro estendido”. Foram selecionados apenas os estudos em língua portuguesa recorrendo à leitura do título, do resumo do estudo e do tipo de publicação. O período requerido foi de 2000 a 2016 devido ao acesso a bibliografia atualizada, sendo estes artigos utilizados na construção da discussão do trabalho. A partir da busca eletrônica foram encontrados 138 artigos, sendo selecionados 71 documentos para compor a coleta de dados.

A seleção dos artigos obedeceu aos seguintes critérios: os critérios de inclusão foram estudos referentes aos isolamentos bacterianos em uroculturas que apresentaram produção de betalactamases de espectro estendido (ESBL) a partir de avaliação da sensibilidade bacteriana aos antimicrobianos durante o período de 2000 a 2016. Os critérios de exclusão foram os artigos com abordagem de outros temas que não compreendessem ao perfil do estudo, assim como textos publicados fora do período determinado.

Realizou-se gradativamente a análise dos trabalhos, de maneira a se estabelecer uma total apreensão dos conteúdos necessários para a construção do texto final, a fim de obter uma

crítica da literatura citando os autores pesquisados com respectiva avaliação e discussão de suas obras, buscando estimar as considerações importantes descritas quanto à betalactamases de espectro estendido em isolados de uroculturas.

4 DISCUSSÃO

O resultado do estudo evidenciou que as ITU's nos primeiros meses de vida, o sexo masculino é mais acometido, a partir da infância passa a ser mais frequente em mulheres, sendo o grupo que mais procura serviços de ambulatórios gerais. Os sintomas caracterizam-se com a presença de dor durante a micção, poliúria, e urgência miccional (HEILBERG, SCHOR, 2003).

As infecções são consideradas as maiores causas de óbitos em pacientes hospitalizados, revelando fator agravante e relevante na evolução clínica dos pacientes, principalmente quando consideradas a aquisição de resistência bacteriana (ALVES et al., 2012).

Enterobactérias representam cerca de 70-80% das bactérias Gram-negativas isoladas de processos infecciosos, sendo responsáveis por cerca de 50% das infecções nosocomiais (NETO et al., 2004; SANTOS et al., 2006), sobretudo, por de cerca de 70% das infecções urinárias e 50% das septicemias (TRABULSI et al., 2008).

Escherichia coli, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp. e *Serratia* spp. têm sido frequentemente reconhecidas como agentes etiológicos de infecções urinárias. A alta frequência de isolamento destas espécies bacterianas tem sido decorrente do difundido uso de antibióticos e o progressivo aumento do número de pacientes imunossuprimidos (TECR et al., 2004; PELOSO et al., 2007; JÚNIOR, M. et al., 2004; SANTOS et al., 2006).

Diagostin e Michelon (2011) afirmaram que um dos maiores problemas encontrados em saúde pública é a produção de mecanismos de resistência bacterianos, reforçando que a produção de ESBL deve ser considerado como fator de risco, pois pode levar o paciente acometido ao óbito (DAGOSTIN, MICHELON, 2011).

A terapia antimicrobiana individualizada apropriada inclui a escolha correta do antimicrobiano ou combinação deles, no momento adequado e na dosagem, via de administração e duração do tratamento apropriados. Após resultado de culturas poderá ser

necessário adequação do antibiótico utilizado, de acordo com o microrganismo identificado e avaliado o perfil de resistência (SOBRINHO, 2011).

Os resultados de Menezes et al., (2013) corroboraram com os achados dos demais autores que caracterizou a *Escherichia coli* como o agente infeccioso mais prevalente e que possui alta associação com a produção de ESBL, sobretudo quando induzida pela pressão seletiva.

De acordo com Dagostin e Michelon (2011) a produção de betalactamases não é detectada com facilidade em testes de sensibilidade realizados na rotina de um laboratório clínico, sendo necessária a realização de testes confirmatórios que detectem este fenótipo de resistência.

Os dados obtidos referentes à prevalência dos microrganismos são semelhantes aos relatados por outros autores. *E.coli* foi encontrada em índices maiores nas uroculturas ambulatoriais sobre as hospitalares nas mulheres em todas as idades, de 17 a 87 anos e bem menor incidência os Gram-negativos: *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae* e *Klebsiella pneumoniae* (SOBRINHO, 2011).

Em seus estudos Machado et al., (2007) relataram que não existia diferença significativa na frequência de ITU quando foi analisado o sexo dos pacientes e que assim como o esperado, as enterobactérias tiveram maior incidência (70,4%) e destas a mais frequente foi *Escherichia coli* com 36,8% dos casos, sendo observada a nítida sensibilidade (100%) das bactérias ao Imipenem.

Silva, (2006) evidenciou alta letalidade da infecção por *K. pneumoniae* ESBL, entre os recém-nascidos. A intervenção no surto de *K. pneumoniae* ESBL foi fundamental, pois limitou a disseminação e auxiliou na redução dos índices de morbidade e mortalidade por esse agente patológico após a implantação da intervenção e manutenção das ações de prevenção de IRAS (Infecções Relacionadas a Assistência a Saúde) na UTI neonatal.

Moreira (2013) demonstrou em seus estudos que vinte e oito amostras de *E. coli* apresentaram resistência à cefotaxima. Contudo, uma cepa apresentou redução dos halos frente às cefalosporinas, sendo considerada produtora de ESBL *in vivo*.

Vários trabalhos de prevalência de ESBL relatam porcentagens de microrganismos produtores de ESBL para todas as Enterobacteriaceae e algumas Pseudomonadaceae em diversas partes do mundo. As bactérias isoladas com maior frequência na produção de ESBL são cepas do gênero *Klebsiella* sp seguidas por isolados de *Escherichia coli* (JÚNIOR et al., 2004).

Para Sobrinho (2011) o sexo feminino se manteve o mais prevalente para infecções do trato urinário, sendo que a literatura mostra diversos fatores para essa prevalência e que dentre as variáveis analisadas para pacientes com ITU recorrente ou não, verificou-se que não houve diferenças estatisticamente significantes para a menopausa, hipertensão, histerectomia, LES (Lúpus Eritromatoso Sistêmico) e tabagismo. Todavia, a ITU foi recorrente para pacientes diabéticos com padrão etário de 50 anos.

Pacientes infectados por enterobactérias produtoras de ESBL não devem ser medicados com antibióticos betalactâmicos, uma vez que pode haver falha terapêutica e agravamento do quadro infeccioso. Logo, detectar precocemente essas bactérias multirresistentes é de suma importância para que ocorra a realização do tratamento adequado e as medidas de isolamento dos pacientes necessárias para impedir a proliferação destes patógenos em surtos comunitários e/ou nosocomiais (DAGOSTIN; MICHELON, 2011).

O uso amplo de cefalosporinas de terceira geração está associado à emergência preocupante de enterobactérias produtoras de betalactamases de espectro estendido (ESBL), capazes de hidrolisar a cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima e o aztreonam. Entre as espécies ESBL-positivas estão a *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter sp*, bacilos gram-negativos não fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* (SOBRINHO, 2011).

O tratamento com antimicrobianos em pacientes com infecções causadas por cepas produtoras de ESBL fica restrito a poucos agentes de amplo espectro de ação, sendo que a prevalência de ESBL varia de acordo com a região e com o local de coleta das amostras, se ambulatoriais ou hospitalares. Patógenos isoladas de ambiente hospitalar apresentam maior potencial de resistência que as isoladas de ambulatorios (DAGOSTIN; MICHELON, 2011).

Cantarutti e Rau (2009) enfatizaram que não é recomendável o uso de Sulfametoxazol/Trimetoprim no tratamento empírico das infecções urinárias, tendo em vista a sua porcentagem de resistência acima de 20%. Porém, mediante os demais resultados, pode-se indicar seguramente a terapia empírica com Ciprofloxacina nos pacientes atendidos nesse serviço médico analisado (CANTARUTTI; RAU, 2009).

A taxa de infecção de um determinado serviço é importante para a otimização das boas práticas clínicas em concordância com as comissões de infecção hospitalar. A prevalência crescente de microrganismos multirresistentes e caracterização dos perfis de resistência antibiótica podem ser importantes auxílios na terapêutica antibiótica eficiente em doentes de cada comunidade (MOTA et al., 2012).

A aparição da resistência bacteriana aos antimicrobianos é inevitável, todavia pode-se evitar a redução da suscetibilidade bacteriana aos antimicrobianos a partir da racionalização do uso de antibióticos de largo espectro, assim como na execução de medidas preventivas-educativas vinculadas aos profissionais de saúde (VIANA et al., 2011).

A disseminação de bactérias na comunidade que expressam vários mecanismos de resistência é uma realidade preocupante, limitando a escolha do antibiótico e contribuindo para o insucesso do tratamento da ITU. Contudo, o conhecimento da realidade epidemiológica e dos padrões de suscetibilidade aos vários antibióticos utilizados no tratamento de ITU é de extrema importância, permitindo assim a escolha mais adequada da terapêutica empírica de forma a prevenir a emergência e disseminação de bactérias multirresistentes na comunidade (MARQUES, 2015).

Medidas simples podem servir para a diminuição dos índices de infecção causados por bactérias produtoras de ESBL, como a adoção de medidas de higiene pelos profissionais de saúde e, especialmente, o rápido isolamento dos pacientes afetados (DAGOSTIN, MICHELON, 2011).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O diagnóstico das ITU's é realizado a partir da urocultura para identificação bacteriana, associado com o antibiograma, que deste, identificamos a presença de ESBL, que consiste num método de disco aproximação contendo um inibidor de betalactamase e com distância de 20mm, outros discos de cefalosporinas e monobactâmico.

Neste contexto, a identificação do agente etiológico e o conhecimento do perfil de suscetibilidade bacteriana em uroculturas fornecem importantes informações quanto à antibioticoterapia racional, além de indicadores que auxiliem na redução da mortalidade por urosepses ou complicações decorrentes de antibioticoterapias ineficazes.

Estes microrganismos devem ser combatidos através do conhecimento da microbiota local e a valorização de ações das comissões de controle de infecção, pois a resistência bacteriana é diversa e variável, considerando desta forma a região e a origem hospitalar das cepas tem-se maiores probabilidades de contornar a problemática da aquisição da resistência e produção de ESBL.

Diante do exposto, enfatiza-se a importância da realização por parte dos laboratórios clínicos testes que detectem a presença dessa enzima, como o teste de disco aproximação, recomendado pelo CLSI o que contribuirá para o adequado e eficiente tratamento dos pacientes acometidos. Uma vez que a prescrição e utilização dos medicamentos sem o conhecimento do perfil de sensibilidade antimicrobiana da bactéria causadora da infecção pode significar um aumento de cepas resistentes a drogas com menor espectro de ação, maiores custos e posologia relativamente desconfortável para o paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, V. S. O. **Importância da análise do fenótipo ESBL em *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli* a partir de cepas coletadas em um hospital do interior do estado de São Paulo**. Dissertação (mestrado) programa de pós-graduação em ciências da saúde da faculdade de ciências médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, 2013.

ALVES, L. N. S. et al. Hemoculturas: estudo da prevalência dos microrganismos e o perfil de sensibilidade dos antibióticos utilizados em unidade de terapia intensiva. **Journal Health Science Insticute**, v. 30, n. 1, 2012, p. 44-47.

ANDRADE, T. S. de et al. Seção de Coleção de Culturas do Instituto Adolfo Lutz: 68 Anos de história dedicados à saúde pública. **BEPA, Bol. Epidemiol. Paul. (Online)**, São Paulo, v. 5, n. 59, nov. 2008.

APPLENTON, A. Teste de suscetibilidade a antimicrobianos; guia para melhor prática. **Laes e Haes**, ano, 25, n. 147, fev/mar 2004.

BARACUHY, Y. B. S.; GONDIN, C. S. S. E.; BARROS, A. D. et al. Perfil epidemiológico da infecção nosocomial do trato urinário em hospital universitário de Campo Grande (PB). **ABCS Sci**, v. 38, n. 3, 2013, p. 146-152.

BARBERINO, M. G. M. A. **Prevalência de resistência a antimicrobianos e uso de estes rápidos no diagnóstico das infecções do trato urinário adquiridas na comunidade**. Dissertação (mestrado) programa de pós-graduação em Biotecnologia em saúde e medicina Investigativa da Fundação Oswaldo Cruz, Salvador-BA, 2010.

BERTONCHELI, C. de M.; HORNER, R. Uma revisão sobre metalo- β -lactamases. **Revista Brasileira Ciências e Farmacologia**, São Paulo, v. 44, n. 4, dez. 2008. p. 577-599

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

BROOKS, G. F.; CARROLL, K. C.; BUTEL, J.S. et al. **Microbiologia médica de Jawetz, Melnick e Adelberg**. 26ª ed. Porto Alegre: AMGH, 2014, p. 235-236.

BURTON, G.R. **Microbiologia**. 7ª ed. Guanabara Koogan, 2008. p. 426.

CAMARGO, I. L. B.; MASCHIETO, D. SALVINO, C. et al. Diagnóstico bacteriológico das infecções do trato urinário – uma revisão técnica. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 34, jan/mar 2011, p. 70-78.

CANTARUTTI, C. M. L.; RAU, C. Prevalência da resistência a ciprofloxacina e trimetopim/sulfametoxazol em enterobactérias isoladas de uroculturas. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 41, n. 4, 2007, p. 275-277.

CARVALHAL, G. F.; ROCHA, L. C. A.; MONTI, P. R. Urocultura e exame comum de urina: considerações sobre sua coleta e interpretação. **Revista AMRIGS**, Porto Alegre, v. 50, n. 1, jan/mar 2006, p. 59-62.

COELHO, F.; SAKAE, T. M.; ROJAS, P. F. B. Prevalência da infecção do trato urinário e bacteriúria em gestantes da clínica ginecológica do ambulatório materno infantil de Tubarão-SC no ano de 2005. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 37, n. 3, 2008.

COSTA, F. C. **Prevalência e perfil de suscetibilidade a antimicrobianos de microrganismos isolados em uroculturas no período de janeiro a dezembro de 2007, em um hospital municipal de Ibieté/MG**. Monografia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2009.

COSTABEBER, A. M. **Prevalência de resistência bacteriana em isolados de pacientes hospitalizados com cirrose no sul do Brasil: um novo desafio**. Dissertação (mestrado) programa de pós-graduação em Hepatologia da Universidade federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, 2014.

CUNHA, A. G. O.; GONÇALVES, G. F. M.; MARQUES, A. V. Utilidade da urocultura de controle na infecção urinária. **Acta Pediatria**, v. 41, n. 2, 2012, p. 51-53.

DAGOSTIN, S. F. F.; MICHELON, C. M. **Deteção de betalactamases de espectro ampliado em cepas uropatogênicas de *Escherichia coli***. Monografia, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Santa Catarina, 2011.

DIAS, I. O. V.; COELHO, D. M.; DORIGON, J. Infecção do trato urinário em pacientes ambulatoriais: prevalência e perfil de sensibilidade frente aos antimicrobianos no período de 2009 a 2012. **Saúde (Santa Maria)**, Santa Maria, v. 41, n. 1, jan/jul 2009, p. 209-218.

DIENSTMANN, R. et al. Avaliação fenotípica da enzima *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) em *Enterobacteriaceae* de ambiente hospitalar. **Jornal Brasileiro Patologia Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 46, n. 1, , fev, 2010. p. 23-27

FILHO, A. C.; CAMARGO, A. S.; BARBOSA, F. A. Estudo do perfil de resistência antimicrobiana das infecções urinárias em mulheres atendidas em hospital terciário. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, São Paulo, v. 11, n. 2, abr/jul 2013, p. 102-107.

FILHO, H. R. P. **Frequência e perfil de suscetibilidade a antibióticos de bactérias isoladas em uroculturas.** Saúde, 2013, p. 48

FILHO, J. S. R.; VILAR, F. C.; MOTA, L. M. Infecção do Trato urinário. **Medicina/Ribeirão Preto**, v. 43, n. 2, 2010, p. 18-25.

FREIRE, J. D. **Perfil de suscetibilidade de *Escherichia coli* isoladas em uroculturas em num laboratório ambulatorial do Distrito Federal.** Monografia, Universidade de Brasília, Ceilândia-DF, 2015.

GONÇALVES, M. Da doença à saúde: os caminhos dos patógenos e das epidemias. **Com Ciência**, Campinas, n. 162, outubro 2014.

GRILLO, V. T. R. S. Incidência bacteriana e perfil de resistência a antimicrobianos em pacientes pediátricos de um hospital público de Rondônia, Brasil. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básicas e Aplicada**, v. 34, n. 1, 2013.

GUIMARÃES, M. S. F.; MORORÓ, D. D. S.; PINTO, J. T. J. M. et al. Coleta de urocultura por sonda vesical em crianças: uma observação sistemática. **Enfermeria Global**, n. 37, jan. 2015, p. 19.

HEILBERG, I. P.; SCHOR, N. Abordagem diagnóstica e terapêutica na infecção do trato urinário – ITU. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 49. n.1, 2003, p. 109-116.

HENRIQUES, A. R. C.; GOMES, D. et al. Comparação de Três Métodos de Sensibilidade a *Pseudomonas aeruginosa* frente ao Cefepime. **NewsLab**, ano 8, nº 39, Abr/Mai de 2000, p. 152-155.

JABUR, A. P. L.; MAGALHÃES, L. G.; BORGES, R. A. et al. Uroculturas de crianças atendidas em um laboratório de análises clínicas de Goiânia-GO entre 2012 e 2013. **Estudos**, Goiânia, v. 41, n. 4, out/dez 2014, p. 869-888.

JUNIOR, M. A. S.; FERREIRA, E. S. et al. Betalactamases de Espectro Ampliado (ESBL): Um Importante Mecanismo de Resistência bacteriana e sua Detecção no Laboratório Clínico. **NewsLab**, ano 12, nº 65, Abr/Mai de 2004, p. 152-174.

JÚNIOR, M. A. S.; FERREIRA, E. S.; CONCEIÇÃO, G. C. Betalactamases de espectro ampliado (ESBL): um importante mecanismo de resistência e sua detecção no laboratório clínico. **NewsLab**, ed. 63, 2009.

KOCH, C. R. et al. Resistência antimicrobiana dos uropatógenos em pacientes ambulatoriais, 2000-2004. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 41, n. 3, p. 277-281, jun. 2008.

KORB, A.; NAZARENO, E. R.; MENDONÇA, F. A. et al. Perfil de resistência da bactéria *Escherichia coli* em infecções do trato urinário em pacientes ambulatoriais. **Revista de Biologia e Ciência da Terra**, v. 13, n. 1, 2013.

LIMA, M. R. S.; SOARES, N. S.; MASCARENHAS, M. D.M. et al. Intervenção em surto de *Klebsiella pneumoniae* produtora de betalactamase de espectro expandido (ESBL) em unidade de terapia intensiva neonatal em Teresina Piauí, 2010-2011. **Epidemiologia, Serviço e Saúde**, v. 23, n. 1, Brasília, jan/dez 2014, p. 177-182.

LOPES, C. B. **Infecção do trato urinário em crianças de um hospital público do Pará-Brasil: perfil clínico-epidemiológico e genotipagem dos uropatógenos**. Dissertação (mestrado) programa de pós-graduação em doenças tropicais do Núcleo de Medicina tropical da Universidade federal do Pará, Belém, 2009.

LOPES, H. U.; TAVARES, W. **Infecção do trato urinário alto de origem comunitária e hospitalar: tratamento**. Projeto Diretrizes. Associação Médico Brasileira e Conselho federal de Medicina, jul. 2004.

MACHADO, G. M. et al. Ocorrência e perfil de sensibilidade a antimicrobianos em *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter sp.* em um hospital terciário, no sul do Brasil. **Revista Sociedade Brasileira Medicina Tropical**, Uberaba, v. 44, n. 2, abr, 2011. p. 168-172

MACHADO, L. N.; DEON, J. A.; GUILLANDE, C. et al. **Avaliação da frequência e perfil de sensibilidade de microrganismos isolados de uroculturas realizadas em um hospital universitário**. V EPCC-CESUMAR- Centro Universitário de Maringá, Paraná, 2007.

MARQUES, B. M. L. **Avaliação dos perfis de resistência aos antibióticos em *Escherichia coli* provenientes de infecções urinárias obtidas na comunidade**. Dissertação (mestrado) Programa de pós-graduação em Microbiologia Clínica da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Pessoa, Porto, 2015.

MENEZES, B. R.; RODRIGUES, M. V. B.; SOUZA, M. F. **Prevalência de microrganismos e perfil de suscetibilidade antimicrobiana em uroculturas positivas do laboratório Evangélico de Anápolis**. Anais do Congresso nacional de Iniciação Científica -CONIC-SEMESP, v.2, 2013.

MOREIRA, V. A. M. **Isolamento, perfil de sensibilidade e investigação da produção de betalactamases em amostras de *Escherichia coli* isolados de pacientes com infecções do trato urinário em Jundiaí-SP**. Anais do Congresso nacional de Iniciação Científica - CONIC-SEMESP, v.2, 2013.

MOTA, A. L.; LOPES, F. A.; NEVES, T. et al. Infecções multirresistentes em urologia. **Acta Urológico**, v. 1, mar. 2012, p. 21-26.

MURRAY, P. R. et al. **A microbiologia médica**, 3. Edição. Rio de Janeiro: Guanaraba Koogan, 2009.

NETO, R. M.; CARVALHO, C. B. M. et al. Pé Diabético: Etiologia e Resistência a Antimicrobianos de Cepas Isoladas em Moradores do Estado do Ceará. **NewsLab**, ano 12, nº 65, Ago/Set de 2004, p. 118-130.

OLIVEIRA, A. F.; FILHO, H. O. Espécies microbiológicas e perfil de resistência antimicrobiana em pacientes com infecções do pé diabético. **Jornal Vascular Brasileiro**, Porto Alegre, v. 13, n. 4, p. 289-293, dezembro 2014.

OLIVEIRA, G. A.; ATOBE, J. H. *Enterococcus spp*: Importância Clínica, Fatores de Virulência, Resistência aos Antimicrobianos e Diagnóstico Laboratorial. **Laes e Haes**, ano 22, nº 131, Jun/Jul de 2001, p. 88-112.

OPLUSTIL, C. P.; ZOCCOLI, C. M.; TOBOUTI, N. R. et al. **Procedimentos básicos em microbiologia clínica**. 3ª Ed. São Paulo: Sarvier, 2010, p. 530.

PELOSO, P. F. D. et al. Importância da Utilização de Metodologias para Detecção de ESBL em Espécies de Enterobactérias. **NewsLab**, São Paulo, ano 11, nº 61, dezembro/janeiro de 2004, p. 118-128.

QUEIROZ, J. H. F.; MACIEL, W. G.; SILVA, K. E. et al. **Isolamento e caracterização molecular de cepas de *Klebsiella pneumoniae* produtoras de carbapenemases**. ENEDEX- Encontro de Ensino, Pesquisa e Extensão. 8ª ENEDEUFGS, 5ª EPEXUEMS, 2010.

REIS, A. O. et al. Avaliação da acurácia de testes laboratoriais para detecção de amostras de *Klebsiella pneumoniae* produtora de betactamases de espectro estendido. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 39, n. 4, mai 2003, p. 301-308.

RIBEIRO, M. C.; SOARES, M. M. **Microbiologia Prática: Roteiro e Manual**. Editora Atheneu, 2002, p. 69-79.

SANTOS, B. H. C. et al. Enterobactérias como Contaminantes de Alimento Enteral Administrado em Ambiente Nosocomial. **NewsLab**, São Paulo, ano 28, nº 163, out/nov de 2006, p. 136-144.

SILVA, C. B. D.; DANTAS, V. C. R.; NETO, R. M. et al. Frequência e perfil de resistência de *Klebsiella ssp* em um hospital universitário de Natal- RN durante 10 anos. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 47, n. 6, dez 2011, p. 589-594.

SBPC. Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial (SBPC/ML): Boas práticas em microbiologia clínica. São Paulo: Ed. Manole, 2015.

SILVA, C. H. P. M. Protocolos de microbiologia: uroculturas. **NewsLab**, ed. 88, 2008.

SILVA, E. A. M. S. **Deteção de betalactamases de espectro estendido em isolados clínicos bacterianos**. Dissertação (mestrado) programa e pós-graduação em Bioquímica do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2006.

SILVA, E. A.; MORAIS, A. M. B. Infecção urinária e a relação com a atividade sexual de adolescentes entre 14 e 17 anos em uma escola da rede estadual de Pernambuco. **Temas em Saúde**, v. 15, n. 2, João Pessoa, 2015.

SILVA, L. M.; MACEDO, C. F. C.; VASCONCELOS, D. P. et al. *Escherichia coli* isolados de infecções urinárias em gestantes: perfil de resistência aos antimicrobianos. **Enciclopédia Biosfera**, Centro Científico Conhecer, Goiânia, v. 10, n. 19, 2014, p. 23.

SILVEIRA, A. S. et al. Prevalência e suscetibilidade bacteriana em infecções do trato urinário de pacientes atendidos no hospital universitário de Uberaba. **Revista Brasileira Análises Clínicas**, 2010; 42(3). p. 157-160.

SILVEIRA, A. C. O.; SOUZA, H. A. P. A. H.; FURTADO, F. D. et al. Quando e como valorizar culturas de urina polimicrobianas no laboratório de microbiologia clínica. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 46, n. 4, ago 2010, p. 289-294.

SOARES, G.; MOURA, J. U.; SAUCEDO, E. M. et al. Prevalência de beta lactamases de espectro ampliado (ESBL) em enterobactérias isoladas do trato urinário de pacientes ambulatoriais de Santa Maria - RS. **Disciplinarum Scientia. Série: Ciências da Saúde**, v.6, n. 1, 2005.

SOBRINHO, R. A. S. **Microrganismos envolvidos em infecções urinárias de mulheres com idade superior a 15 anos atendidas no HU- UFG em 2009 e os perfis de suscetibilidade aos antimicrobianos**. Dissertação (mestrado) programa de pós-graduação em medicina tropical Do Instituto de Patologia Tropical e saúde Pública da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2011.

SPÍNDOLA, S. **Ocorrência de *Escherichia coli* em culturas de urina no setor de microbiologia do Pam Antônio Ribeiro Netto**. Ambulatório do Pam Antônio Ribeiro Netto, Centro do Rio de Janeiro, dez. 2006.

TAMBORINI, J.; BETÚ, D.; SANTOS, R. Q. **prevalência bacteriana e sensibilidade antibiótica em uroculturas de crianças de 0 a 10 anos de idade no município de Chapecó-SC**. UNOCHAPECÓ, 2011.

TAVARES, W. Bactérias gram-positivas problemas: resistência do estafilococo, do enterococo e do pneumococo aos antimicrobianos. **Revista Sociedade Brasileira Medicina Tropical**, Uberaba, v. 33, n. 3, p. 281-301, jun. 2000.

TECR, A. P. S.; SANTANA, A. C. et al. Estudo de Uroculturas Positivas do Hospital Escola da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro. **NewsLab**, ano 12, nº 65, Ago/Set de 2004.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**, 10ª edição, Porto Alegre, Artmed 2012, p. 573-576.

TRABULSI, L. B.; ALTERTHUM, F. **Microbiologia**, 5ª edição, SP. ed. Atheneu, p. 83-85, 2008.

TRINDADE, T. C.; DO CARMO, A. C. S. et al. Padrão de Resistência de Amostras de *Pseudomonas aeruginosa* Isoladas em Laboratórios Clínicos de João Pessoa/PB. **NewsLab**, ano 9, nº 48, Dez/2007/Jan/2008.

VIANA, A. P. P. Incidência bacteriana em hemoculturas de recém-nascidos e perfil de suscetibilidade frente aos antimicrobianos. **Revista de Biologia e Farmacologia**. 2011; 5(1), p. 102-110.