

Padrões de resistência a antibióticos em enterobactérias isoladas de infecções do trato urinário em gestantes

Antibiotic resistance patterns in enterobacteria isolated from urinary tract infections in pregnant women

Patrones de resistencia a los antibioticos en las enterobacterias aisladas de infecciones del tracto urinario en mujeres embarazadas

Recebido: 05/07/2020 | Revisado: 15/07/2020 | Aceito: 17/07/2020 | Publicado: 01/08/2020

Ariel Eurides Stella

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0435-4901>

Universidade Federal de Jataí, Brasil

E-mail: ariel.vet@gmail.com

Angélica Franco de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7636-1457>

Universidade Federal de Jataí, Brasil

E-mail: angelikinha.franco@gmail.com

Resumo

As infecções do trato urinário (ITU) são infecções geralmente causadas por bactérias Gram-negativas, principalmente enterobactérias, comumente adquiridas na comunidade ou em hospitais. As alterações anatômicas e fisiológicas impostas ao trato urinário pela gravidez podem predispor mulheres bacteriúricas assintomáticas em gestantes com ITUs sintomáticas, portanto investigar a epidemiologia dessas infecções (agentes bacterianos e sensibilidade a antibióticos) durante a gravidez é fundamental para orientar as intervenções. No presente estudo, foi objetivo investigar a presença de enterobactérias causadoras de bacteriúria e ITU em gestantes na cidade de São João do Triunfo-PR de 2015 a 2019. De 176 amostras, foi detectada a presença de *Escherichia coli* em 95 (54%), das amostras clínicas, *Klebsiella sp.* em 35 (19,9%), seguida de *Proteus sp.* 29 (16,5%) e *Enterobacter sp.* 17 (9,6%). Em relação à resistência antimicrobiana, as maiores taxas de multirresistência foram observadas entre os isolados de *Escherichia coli*, onde 20% dos isolados foram resistentes a quatro ou mais antibióticos e 3,1% dos isolados resistiram a mais de seis agentes antimicrobianos. *Klebsiella sp.* foi a mais sensível aos antimicrobianos testados, 68,6% foram sensíveis a todos os antibióticos estudados. As infecções causadas por *Escherichia coli* foram comumente

relacionadas a altas contagens de unidades formadoras de colônias (UFC), onde 84,2% das amostras estavam acima de 100.000 UFC/mL, enquanto que a grande maioria das amostras positivas para *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.* e *Proteus sp.* produziram infecções com contagens abaixo de 100.000 UFC/mL, Nossos resultados demonstram que *Escherichia coli* é a principal enterobactéria que causa ITU em gestantes, principalmente por cepas de resistência a múltiplas drogas, enquanto *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.* e *Proteus sp.* produziu apenas bacteriúria.

Palavras-chave: ITU; Gestação; *Escherichia coli*; Bacteriúria.

Abstract

UTIs are infections usually caused by Gram-negative bacteria, mainly enterobacteria, commonly acquired in the community or in hospitals. The anatomical and physiological changes imposed into the urinary tract by pregnancy may predispose to the transformation of asymptomatic bacteriuric women on pregnant women with symptomatic UTIs, thus investigating the epidemiology of UTI (bacterial isolates and sensitivity to antibiotics) during pregnancy is key to guiding interventions. In the present study, it was aimed to investigate the presence of enterobacteria that cause bacteriuria and UTI in pregnant women in the city of São João do Triunfo-PR from 2015 to 2019. From 176 samples, we detected the presence of *Escherichia coli* in 95 (54%), of the clinical samples, *Klebsiella sp.* in 35 (19,9%), followed by *Proteus sp.* 29 (16,5%) and *Enterobacter sp.* 17(9,6%). Concerning antimicrobial resistance, the highest rates of multiresistance were observed among *Escherichia coli* isolates, where 20% isolates were resistant to four or more antibiotics and 3,1% isolates were resistant to more than six antimicrobial agents. *Klebsiella sp.* were the most sensitive to the antimicrobials tested, 68,6% were sensitive to all the antibiotics studied. Infections caused by *Escherichia coli* were commonly related to high counts of colony-forming units (CFU), in which case 84,2% of samples were counted above 100,000 CFU/mL, while all samples positive for *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.* and *Proteus sp.* produced infections with counts below 100,000 CFU/mL. Our results demonstrate that *Escherichia coli* is the main enterobacterium that causes UTI in pregnant women, mainly through multi-drug resistance strains, whereas *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.* and *Proteus sp.* produced only bacteriuria.

Keywords: UTI; Pregnancy; *Escherichia coli*; Bacteriúria.

Resumen

Las infecciones urinarias son infecciones generalmente causadas por bacterias gram negativas, principalmente enterobacterias, comúnmente adquiridas en la comunidad o en los hospitales. Los cambios anatómicos y fisiológicos impuestos en el tracto urinario durante el embarazo pueden predisponer a las mujeres bacteriúricas asintomáticas en mujeres embarazadas con infección urinaria sintomática, por eso es esencial investigar la epidemiología de estas infecciones (agentes bacterianos y sensibilidad a los antibióticos) durante el embarazo, para guiar las intervenciones. En el presente estudio, tuvo como objetivo investigar la presencia de enterobacterias que causan bacteriuria y ITU en mujeres embarazadas en la ciudad de São João do Triunfo-PR de 2015 a 2019. De 176 muestras, se detectó la presencia de *Escherichia coli* en 95 (54%) de muestras clínicas, *Klebsiella sp.* en 35 (19,9%), seguido de *Proteus sp.* 29 (16,5%) y *Enterobacter sp.* 17 (9,6%). Con respecto a la resistencia a los antimicrobianos, las tasas más altas de resistencia a múltiples fármacos se observaron entre los aislamientos de *Escherichia coli*, donde el 20% de los aislamientos eran resistentes a cuatro o más antibióticos y el 3,1% de los aislamientos resistían más de seis agentes antimicrobianos. *Klebsiella sp.* fue el más sensible a los antimicrobianos probados, el 68,6% fue sensible a todos los antibióticos estudiados. Las infecciones causadas por *Escherichia coli* se relacionaron comúnmente con altos recuentos de unidades formadoras de colonias (UFC), donde el 84,2% de las muestras estaban por encima de 100,000 UFC/ml, mientras que la gran mayoría de las muestras positivas para *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.* y *Proteus sp.* produjeron infecciones con recuentos inferiores a 100,000 UFC/mL. Nuestros resultados demuestran que *Escherichia coli* es la principal enterobacteria que causa ITU en mujeres embarazadas, principalmente debido a cepas de resistencia a múltiples medicamentos, mientras que *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.* y *Proteus sp.* produjeron solo bacteriuria.

Palabras clave: ITU; Embarazo; *Escherichia coli*; Bacteriuria.

1. Introdução

Frequentes nas mulheres, as infecções do trato urinário (ITU) afetam todas as faixas etárias, as mulheres são particularmente mais suscetíveis do que os homens por causa da uretra curta e da proximidade do orifício uretral à abertura anal e, portanto, há uma maior possibilidade de contaminação do trato urinário com enterobactérias. As ITUs representam 30 a 50% das infecções relacionadas que afetam principalmente mulheres e crianças. Elas são

divididas em infecções do trato urinário alto, que são as ureterites e pielonefrite, e as infecções do trato urinário baixo, as cistites ou uretrites (Brasil, 2013). Manipulações urogenitais associadas a atividades da vida diária e intervenções médicas, facilitam o movimento de bactérias da cavidade vaginal, abertura retal e área periuretral para a uretra; no entanto, mesmo que as bactérias cheguem à bexiga e se multipliquem em números significativos, a colonização bacteriana raramente resulta em sintomas. Aproximadamente um terço de todas as mulheres já tiveram pelo menos uma ITU sem complicações diagnosticada antes dos 26 anos (Foxman, 2010), entretanto a bacteriúria assintomática é uma situação particular com uma abordagem e prognóstico diferentes. A morbidade associada à ITU durante a gravidez é significativa e inclui prematuridade, baixo peso ao nascer, pré-eclâmpsia e parto cesáreo; portanto, triagem e tratamento para bacteriúria assintomática são o padrão de atendimento em pacientes grávidas (Figueiredo et al., 2012). As ITUs resultam em considerável ônus econômico e de saúde pública e afetam substancialmente a qualidade de vida das mulheres afetadas. Atualmente, os antibióticos são a terapia mais recomendada para ITUs (Foxman, 2010). No entanto, esses tratamentos podem resultar em alterações a longo prazo na microbiota normal da vagina e do trato gastrointestinal, bem como no desenvolvimento de microrganismos multirresistentes (Kostakooti et al., 2012).

Infelizmente, existem poucas publicações sobre os principais uropatógenos implicados em infecções do trato urinário adquiridas na comunidade, em mulheres grávidas, e seu padrão de resistência antimicrobiana. Essa informação é muito importante e reflete mudanças ao longo dos anos, o que implica um monitoramento periódico para reduzir o número de falhas terapêuticas. Estudos demonstraram a importância da realização da urocultura entre os exames pré-natais, dada a variedade de microrganismos identificados e os diferentes perfis de suscetibilidade a antimicrobianos testados (Masinde et al., 2009, Costa et al., 2009, Carvalho et al. 2016, Cortes -Penfield et al., 2017, Wang et al., 2020). Estudos mundiais demonstram maior resistência aos antimicrobianos comumente usados, portanto, o perfil de resistência antimicrobiana em enterobactérias causadoras de ITU é um parâmetro importante para a definição terapêutica. O objetivo deste estudo foi descrever patógenos e seus padrões de suscetibilidade em infecções do trato urinário adquiridas na comunidade em gestantes da cidade de São João do Triunfo, Paraná, Brasil.

2. Metodologia

Este é um estudo retrospectivo documental que avaliou os resultados das culturas de urina no serviço de obstetrícia de um hospital secundário localizado no município de São João do Triunfo-PR, Brasil. Os dados foram baseados em registros (banco de dados) coletados de janeiro de 2015 a julho de 2019, sem a identificação dos pacientes envolvidos. Todos os relatórios microbiológicos positivos de uroculturas de gestantes atendidas no ambulatório de obstetrícia foram incluídos no estudo, embora alguns desses testes tenham sido realizados pelo mesmo paciente, em momentos diferentes. Todos os exames foram processados pelo Laboratório de Análises Clínicas do Hospital. As culturas foram consideradas positivas para infecção urinária quando as unidades formadoras de colônias (UFC) contassem maior ou igual a 10^5 UFC/mL, de acordo com as recomendações do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). A suscetibilidade antimicrobiana foi determinada em isolados urinários usando o método de difusão em disco, de acordo com as recomendações do CLSI (Clinical & Laboratory Standard Institute). Os antibióticos relatados foram: ampicilina, amoxicilina, cefalotina, tetraciclina, cefepima, sulfa + trimetoprim, amicacina, ácido nalidíxico, gentamicina e ciprofloxacina. A suscetibilidade antimicrobiana foi determinada pelas espécies, e a classificação dos isolados para o perfil de resistência antimicrobiana foi baseada nos padrões relatados por Magiorakos et al. (2012). Os dados foram analisados no Excel 2019[®], e a análise estatística dos dados foi descritiva.

3. Resultados e Discussão

Dos 176 exames analisados, foi possível observar que *Escherichia coli* foi a enterobactéria mais frequente na urina de gestantes 95/176 (54%). Em segundo lugar, *Klebsiella sp.*, encontrada em 35/176 (19,9%) dos exames. Seguida por *Proteus sp.* 29/176 (16,5%) e *Enterobacter sp.* 17/176 (9,6%) (tabela 1). De acordo com as contagens de UFC por microrganismo isolado (Tabela 1), podemos observar que *Escherichia coli* produziu ITU (contagens maiores ou iguais a 10^5 UFC/mL) em 80/95 (84,2%) dos pacientes. Enquanto os valores de UFC na urina de pacientes com *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.* e *Proteus sp.* foram inferiores a 10^5 CFU/mL.

Tabela 1. *Enterobacteriaceae* de gestantes com infecção urinária e UFC/ml.

Microorganismo	Número de isolados e porcentagem	↑100000 UFC/ml	↓100000 UFC/ml
<i>Escherichia coli</i>	95/(54%)	80 (84,2%)	15 (15,8%)
<i>Klebsiella sp</i>	35/(19,9%)	2 (5,7%)	33 (94,3%)
<i>Proteus sp.</i>	29/(16,5%)	4/(13,8%)	25/(86,2%)
<i>Enterobacter sp.</i>	17/(9,6%)	1(5,9%)	16 (94,1%)
Total	176/(100%)		

Fonte: Autores.

A frequência de isolados resistentes aos antimicrobianos (Tabela 2) foi maior entre as populações de *Escherichia coli* (41% resistentes a 1-3 antibióticos, 20% resistentes a 4-5 antibióticos e 3,1% resistentes a mais de 6 antibióticos). A população de *Enterobacter sp.* e *Proteus sp.* apresentaram perfil de resistência mais frequente na faixa de resistência entre 1-3 antibióticos (58,8% e 65,5%, respectivamente). *Klebsiella sp.* foi a bactérias mais sensível aos antimicrobianos testados, 68,6% foram sensíveis a todos os antibióticos pesquisados.

Tabela 2. Padrões gerais de resistencia antimicrobiana.

Resistencia antimicrobiana	Número e porcentagem de isolados			
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella sp.</i>	<i>Enterobacter sp.</i>	<i>Proteus sp.</i>
0	34 (35,9%)	24(68,6%)	2(11,8%)	8(27,6%)
1-3	39 (41%)	10(28,6%)	10(58,8%)	19(65,5%)
4-5	19(20%)	1 (2,8%)	4(23,5%)	2(6,9%)
6-10	3(3,1%)	0	0	0
11-13	0	0	1(5,9%)	0
Total	95	35	17	29

Fonte: Autores.

Entre esses microrganismos, como observado na Tabela 3, a *Escherichia coli* e o *Enterobacter sp.* foram os microrganismos com o maior número de cepas multirresistentes (23/95, 36,2% e 8/17, 47,1%, respectivamente).

Table 3. Padrões gerais de multiresistencia antimicrobiana.

Multiresistencia antimicrobiana	Número e porcentagem de isolados				Overall
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella sp.</i>	<i>Enterobacter sp.</i>	<i>Proteus sp.</i>	
<i>NDR</i> ¹	37 (34,5%)	24(68,6%)	2 (11,7%)	7(24,15%)	70(39,8%)
<i>SDR</i> ²	35(29,3%)	9(25,7%)	7(41,2%)	15(51,7%)	66(37,5%)
<i>MDR</i> ³	23(36,2%)	2(5,7%)	8 (47,1%)	7(24,15%)	40(22,7%)
Total	95(100%)	35(100%)	17(100%)	29(100%)	176(100%)

1. No drug resistance; 2.Single drug resistance (resistance up two classes of antibiotics); 3.Multi drug resistance (resistance to three or more classes of antibiotics). Fonte: Autores.

Em relação à resistência antimicrobiana individual, os microrganismos foram mais resistentes à ampicilina (*E. coli* 64,5%, *Enterobacter sp.* 53%, *Proteus sp* 34,6%, *Klebsiella sp* 26,4%), amoxicilina (*E. coli* 32,7%, *Enterobacter sp* 26,6 *Proteus sp* 15,4%, *Klebsiella sp* 11,7%) e cefalotina (*E. coli* 34,4%, *Enterobacter sp* 20%, *Proteus sp* 15,4%, *Klebsiella sp* 8,8%).

O presente estudo fornece informações sobre as principais enterobactérias causadoras de infecção do trato urinário, em gestantes, adquirida na comunidade e tratadas no serviço público de saúde em São João do Triunfo-PR, Brasil, e sua suscetibilidade aos principais antimicrobianos. A *Escherichia coli* foi a enterobactéria mais frequente nas amostras (Tabela 1). Estudos nacionais e internacionais mostram que esse microrganismo é realmente o principal agente causador desse tipo de infecção; esses patotipos são classificadas como *E. coli* uropatogênicas (UPEC) (Schnarr e Smaill, 2008; Moraes et al. 2014; Foxman, 2014; Ballesteros- Monrreal, 2020; Omidifar et al., 2020). Essa alta frequência pode ser explicada pelo fato de sua presença estar relacionada à eliminação fecal e, conseqüentemente, à contaminação do trato urinário. Além disso, sua capacidade de produção de adesinas, flagelos, polissacarídeos extracelulares e sideróforos aumenta a capacidade de se produzir infecção nesse local, principalmente através da formação de biofilmes (Dougnon et al., 2020). Essa aglomeração de bactérias confere vantagens importantes aos microrganismos, como resistência à desidratação e oxidação e maior tolerância aos antibióticos (Shrestha et al., 2019).

Klebsiella sp., *Proteus sp.* e *Enterobacter sp.* representaram 19,9%, 16,5% e 9,6% das uroculturas positivas em gestantes no período estudado. Esses enteropatógenos também são causa importante de infecções do trato urinário em todo o mundo (Koch et al. 2008; Rahman et al., 2009; Mahmudunnabi et al. 2018). As enterobactérias em geral têm mecanismos de virulência comuns, como a produção de endotoxinas, cápsulas, hemolisina e sideróforos,

variação antigênica e resistência ao sistema complemento. Além disso, a produção de fimbrias para adesão, torna as cepas mais aptas a produzir a infecção urinária (Dougnon et al., 2020). Também pode-se observar que dentre as enterobactérias identificadas neste estudo, a *E. coli* foi a que mais frequentemente causou infecção urinária (54% das uroculturas apresentaram contagens maiores ou iguais a 10^5 UFC/mL), enquanto que na maioria das uroculturas positivas para *Klebsiella sp.*, *Proteus sp.* e *Enterobacter sp.* as contagens ficaram abaixo desse valor, caracterizando somente uma bacteriúria. Provavelmente a *E. coli* possui mecanismos de colonização mais adaptados ao trato urinário, principalmente por seus inúmeros fatores de adesão. *E. coli* uropatogênica (UPEC) é a principal causa de ITU e sabe-se que as mulheres grávidas têm maior risco para estas infecções. A UPEC possui uma variedade de fatores de virulência e resistência aos antibióticos, o que facilita sua patogenicidade (Ballesteros-Monrreal et al., 2020). Além disso, a presença de bactérias na urina, por cultura positiva, sem sintomas, não é indicação de infecção urinária devido à possibilidade de contaminação e bacteriúria assintomática (Youssef et al., 2019). No entanto, em mulheres grávidas, a bacteriúria também pode ser importante devido aos riscos de complicações (Naboka et al., 2020).

Ao discutir a resistência bacteriana, é conveniente considerar os mecanismos de ação e as propriedades necessárias para a eficácia dos antibióticos. Em geral, os antibióticos devem: encontrar os alvos moleculares, principalmente intracelulares, interagir com uma molécula alvo e causar a morte bacteriana, evitar as bombas de efluxo que expulsam os antimicrobianos da célula e, finalmente, evitar a inativação pelas enzimas. Neste estudo, as enterobactérias foram mais resistentes principalmente a três antibióticos, ampicilina, cefalotina e amoxicilina. A amoxicilina e a ampicilina são antibióticos beta-lactâmicos que inibem a síntese da parede celular, portanto suas resistências podem estar relacionadas, enquanto a gentamicina é um aminoglicosídeo e seu mecanismo de ação é pela inibição da síntese de proteínas.

A resistência aos antibióticos é um problema global e emergente, sendo a produção de β -lactamases, o principal mecanismo de resistência aos antibióticos β -lactâmicos em bactérias Gram-negativas. A resistência pode resultar de uma mutação genética ou a aquisição de genes de resistência transportados por elementos genéticos móveis. Os genes que codificam as β -lactamases são, muitos deles, disseminados por plasmídeos, que podem ser facilmente adquiridos por várias bactérias patogênicas (transferência horizontal) (Harbottle et al., 2006). *Enterobacter sp.* e *E. coli* foram os microrganismos que apresentaram maiores multirresistência (47,1% e 36,2%, respectivamente, tabela 3). Devido ao uso irracional de antimicrobianos e a administração empírica, vários problemas de resistência surgiram como

um novo desafio para a terapêutica, causando altas taxas de mortalidade (De Queiroz et al., 2012). Enterobactérias produtoras de enzimas capazes de inativar os antimicrobianos da classe dos β -lactamâmicos, são chamadas de produtoras de β -lactamases de espectro estendido (ESBL). A alta prevalência de Enterobacteriaceae multiresistente, particularmente *Klebsiella sp.* e *Escherichia coli*, tanto no ambiente hospitalar quanto na comunidade, estão causando sérios problemas de saúde pública (Falagas et al., 2009; Ballesteros-Monrreal et al., 2020). Um importante fator também é a resistência cruzada entre os isolados, pois pode haver diferentes mecanismos de produção de resistência circulando entre as espécies de enterobactérias, contribuindo diretamente para a ocorrência de falhas terapêuticas e altas taxas de mortalidade. A resistência antimicrobiana pode, portanto, ser difundida entre as bactérias produtoras de bacteriúria e as bactérias produtoras de infecção.

Qualquer tratamento farmacológico em mulheres grávidas precisa considerar os efeitos colaterais destes, portanto as opções de medicamentos podem ser restritas. O aumento da frequência de microrganismos resistentes produz um problema significativo de saúde pública, uma vez que a resistência a múltiplas drogas torna ineficazes muitos protocolos tradicionalmente utilizados na terapia. Além disso, não há um consenso claro na literatura sobre a escolha de antibióticos ou a duração da terapia para a infecção. Com o aumento da resistência aos antibióticos, é necessário considerar as taxas de resistência local ao escolher a terapia (Omidifar et al., 2020). E, finalmente, a correta associação da UFC com o perfil de resistência das cepas isoladas de gestantes, parece ser um importante ponto de partida para uma escolha mais responsável da terapia. Sempre procurando o uso mais responsável e eficaz dos antibióticos.

4. Considerações Finais

Escherichia coli foi a principal enterobactéria causadora de ITU em gestantes, principalmente por cepas de resistência a múltiplas drogas, enquanto *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.* e *Proteus sp.* produziu apenas bacteriúria. Este estudo mostra a importância da urocultura entre os exames pré-natais, porque as enterobactérias que causam infecção urinária ou mesmo bacteriúria podem ser resistentes a uma ampla variedade de classes diferentes de antibióticos. Devido ao aumento da resistência das bactérias comunitárias aos antimicrobianos, o conhecimento local das taxas de suscetibilidade do uropatógeno é essencial para a tomada de decisão terapêutica, em relação às gestantes com infecções do trato

urinário. Mais trabalhos que nos tragam informações de taxas locais de outras regiões são portanto fundamentais.

Agradecimentos

Agradecemos aos responsáveis pelo laboratório de análises clínicas do Hospital e Maternidade Imaculada Conceição de São João do Triunfo-PR, e ao Dr. Gilberto Aparecido Rodrigues e Andressa Cristiane Gelinski por todo o apoio.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses neste estudo.

Referências

Ballesteros-Monrreal, M. G., Arenas-Hernández, M. M., Enciso-Martínez, Y., Martínez-de la Peña, C. F., del C Rocha-Gracia, R., Lozano-Zaraín, P., Navarro-Ocaña, A., Martínez-Laguna, Y., & Rosa-López, R. (2020). Virulence and Resistance Determinants of Uropathogenic *Escherichia coli* Strains Isolated from Pregnant and Non-Pregnant Women from Two States in Mexico. *Infection and Drug Resistance*, 13, 295.

Brasil. Ministério da Saúde (BR). Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. (2013). Manual de Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência a Saúde. Módulo 3: Principais Síndromes Infecciosas. Brasília.

Carvalho, F. A., Rodrigues, M. D. A., Bottega, A., & Hörner, R. (2016). Prevalência e perfil de sensibilidade de bactérias isoladas da urina de gestantes atendidas no serviço de obstetria de um hospital terciário. *Scientia Medica*, 26(4).

Cortes-Penfield, N. W., Trautner, B. W., & Jump, R. L. (2017). Urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria in older adults. *Infectious Disease Clinics*, 31(4), 673-688.

Costa, M., Pereira, P. M., Bolotinha, C., Ferreira, A., Cardoso, R., Monteiro, C., Gomes, C. F., & Gomes, J. F. (2009). Frequência e Suscetibilidade Bacteriana em Infecções Urinárias –

dados de um laboratório de Lisboa. Parte II. *Revista Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde*, 6, 87–103.

De Queiroz, G. M., da Silva, L. M., Pietro, R. C. L. R., & Salgado, H. R. N. (2012). Multirresistência microbiana e opções terapêuticas disponíveis. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, 10(2), 132-8.

Dougnon, V., Assogba, P., Anago, E., Déguénon, E., Dapuliga, C., Agbankpè, J., Zin, S., Akotegnon, R., Moussa, L. B. & Bankolé, H. (2020). Enterobacteria responsible for urinary infections: a review about pathogenicity, virulence factors and epidemiology. *Journal of Applied Biology & Biotechnology*, 8(01), 117-124.

Falagas, M. E. & Karageorgopoulos, D. E. (2009). Extended-spectrum β -lactamase producing organisms. *Journal of Hospital Infection*, 73(4), 345-54.

Figueiredo, A., Gomes, G., & Campos, A. (2012). Urinary tract infections in pregnancy – diagnosis treatment and prevention. *Acta Obstetrica e Ginecológica Portuguesa*, 6(3), 124-33.

Foxman B. (2010). The epidemiology of urinary tract infection. *Nature Reviews Urology*, 7:653–660.

Foxman B. (2014). Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infectious Diseases Clinics of North America*, 28, 1–13.

Harbottle, H., Thakur, S., Zhao, S., & White, D. G. (2006). Genetics of antimicrobial resistance. *Animal Biotechnology*, 17, 111-124.

Koch, C. R., Ribeiro, J. C., Schnor, O. H., Zimmermann, B. S., Müller, F. M., D'Agostin, J., Machado, V., & Zhang, L. (2008). Antimicrobial resistance of uropathogens among outpatients, 2000-2004. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 41(3), 277-281.

Kostakioti, M., Hultgren, S. J., & Hadjifrangiskou, M. (2012). Molecular blueprint of

uropathogenic *Escherichia coli* virulence provides clues toward the development of anti-virulence therapeutics. *Virulence*, 3, 592–594.

Mahmudunnabi, G., Momtaz, F., Foysal, M. J., Rahman, M. M., & Islam, K. (2018). Molecular detection and PCR-RFLP analysis using Pst1 and Alu1 of multidrug resistant *Klebsiella pneumoniae* causing urinary tract infection in women in the eastern part of Bangladesh. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*, 16(1), 77-82.

Masinde, A., Gumodoka, B., Kilonzo, A., Mshana, S. E. (2009). Prevalence of urinary tract infection among pregnant women at Bugando Medical Centre, Mwanza, Tanzania. *Tanzania Journal of Health Research*, 11(3), 154-9.

Moraes, D., Braoios, A., Alves, J. L. B., & Costa, R. M. D. (2014). Prevalence of uropathogens and antimicrobial susceptibility profile in outpatient from Jataí-GO. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 50(3), 200-204.

Naboka, Y. L., Mavzyiutov, A. R., Kogan, M. I., Gudima, I. A., Ivanov, S. N., & Naber, K. G. (2020). Does *Escherichia coli* have pathogenic potential at low level bacteriuria in recurrent, uncomplicated urinary tract infections?, *International Journal of Antimicrobial Agents*, Apr:105983.

Omidifar, N., Taghi, E., Mohebi, S., & Motamedifar, M. (2020). Distribution and antimicrobial susceptibility pattern of bacterial pathogens causing urinary tract infection in pregnant women in Shiraz, Southwest Iran. *Gene Reports*, p.100731.

Rahman, F., Chowdhury, S., Rahman, M. M., Ahmed, D. & Hossain, A. (2009). Antimicrobial resistance pattern of gram-negative bacteria causing urinary tract infection. *Stamford Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2, 44–55.

Schnarr, J., & Smaill, F. (2008). Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. *European journal of clinical investigation*, 38, 50-57.

Shrestha, R., Khanal, S., Poudel, P., Khadayat, K., Ghaju, S., Bhandari, A., Lekhak, S., Pant, N. D., Sharma, M., & Marasini, B. P. (2019). Extended spectrum β -lactamase producing

uropathogenic *Escherichia coli* and the correlation of biofilm with antibiotics resistance in Nepal. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 18(1), 42.

Wang, T., Wu, G., Wang, J., Cui, Y., Ma, J., Zhu, Z., Qiu, J., & Wu, J. (2020). Comparison of Single-dose Fosfomicin Tromethamine and Other Antibiotics for Lower Uncomplicated Urinary Tract Infection in Women and Asymptomatic Bacteriuria in Pregnant Women: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 106018.

Youssef, M. M., Rizk, H. A., & Hassuna, N. A. (2019). Phenotypic and Genotypic Characterization of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Asymptomatic Bacteriuria in Pregnancy. *Microbial drug resistance (Larchmont, N.Y.)*, 25(5), 731–738.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Ariel Eurides Stella – 50%

Angélica Franco de Oliveira – 50%