

## ARTIGO ORIGINAL

### **Escherichia coli resistente a ciprofloxacina em pacientes internados em hospital universitário de Manaus, 2015**

#### **Ciprofloxacin-resistant Escherichia coli in hospitalized patients from a University Hospital in Manaus, 2015**

#### *Escherichia coli resistente a ciprofloxacina em pacientes internados em hospital universitario de Manaus, 2015*

Alena Mileo Monteiro Diniz,<sup>1</sup> Rose Mary Correa Santos<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitário Getúlio Vargas, Manaus, AM, Brasil.

Recebido em: 25/06/2016 / Aceito em: 13/09/2016 / Disponível online: 05/01/2017

alenamileo@bol.com.br

## RESUMO

**Justificativa e Objetivos:** Infecções do trato urinário estão entre as mais comuns das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde, sendo a *Escherichia coli* o agente mais implicado. Baseado nisto, buscou-se estimar a frequência de infecções do trato urinário por *Escherichia coli*, incluindo àquelas resistentes à ciprofloxacina em pacientes internados no Hospital Universitário Getúlio Vargas, em 2015. **Métodos:** avaliação das uroculturas com infecção (114 uroculturas > 10<sup>5</sup> UFC/ml), em especial, por *Escherichia coli* (44 uroculturas > 10<sup>5</sup> UFC/ml) nos pacientes internados e tabulação no Microsoft Excel para análise estatística. **Resultados:** o estudo encontrou prevalência de 56,81% (25/44) de infecções urinárias por *Escherichia coli* resistentes à ciprofloxacina, com maior destaque para o sexo feminino (56%). Dentre todas as infecções urinárias no hospital a frequência desta bactéria resistente à ciprofloxacina foi de 21,92% (25/144). **Conclusões:** infecções urinárias no Hospital Universitário Getúlio Vargas seguem os achados da literatura: mais comum no sexo feminino, tendo como agente mais frequente a *Escherichia coli*, e com 56,81% resistente à ciprofloxacina.

**Descritores:** Infecções Urinárias. *Escherichia coli*. Resistência a medicamentos. Ciprofloxacina.

## ABSTRACT

**Background and Objectives:** Urinary tract infections are among the most common of Healthcare-Acquired Infections, with *Escherichia coli* being most frequently identified as the causative agent. Based on this fact, we sought to estimate the frequency of urinary tract infections caused by *Escherichia coli*, including those resistant to ciprofloxacin in patients hospitalized at the Hospital Universitário Getúlio Vargas in 2015. **Methods:** evaluation of urine cultures showing infection (114 urine cultures >10<sup>5</sup> CFU/mL), mainly by *Escherichia coli* (44 urine cultures >10<sup>5</sup> CFU/mL) in hospitalized patients followed by tabulation in Microsoft Excel for statistical analysis. **Results:** The study found a prevalence of 56.81% (25/44) of urinary infections by *Escherichia coli* resistant to ciprofloxacin, most often in females (56%). Of all urinary tract infections in the hospital, the frequency of this ciprofloxacin-resistant microorganism was 21.92% (25/144) **Conclusions:** urinary tract infections at Hospital Universitário Getúlio Vargas are consistent with the literature findings: they are more common in females, with *Escherichia coli* being the most common causative agent, and 56.81% of the cases showing ciprofloxacin resistance.

**Keywords:** Urinary tract infection. *Escherichia coli*. Drug resistance. Ciprofloxacin.

R Epidemiol Control Infec, Santa Cruz do Sul, 7(1):20-24, 2017. [ISSN 2238-3360]

Please cite this article in press as: DINIZ, Alena Mileo Monteiro; SANTOS, Rose Mary Correa. *Escherichia Coli Resistente a Ciprofloxacina em Pacientes Internados em Hospital Universitário de Manaus, 2015*. Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção, Santa Cruz do Sul, v. 7, n. 1, jan. 2017. ISSN 2238-3360. Disponível em: <<https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/7758>>. Acesso em: 21 jun. 2017. doi: <http://dx.doi.org/10.17058/reciv7i1.7758>.



Exceto onde especificado diferentemente, a matéria publicada neste periódico é licenciada sob forma de uma licença Creative Commons - Atribuição 4.0 Internacional. <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

## RESUMEN

**Antecedentes y objetivos:** Las infecciones del tracto urinario están entre las más comunes de las Infecciones Relacionadas a la Atención de Salud, constituyendo la *Escherichia coli* el agente más implicado. Sobre dicha base, se buscó estimar la frecuencia de infecciones del tracto urinario por *Escherichia coli*, incluyendo aquellas resistentes a ciprofloxacina, en pacientes internados en el Hospital Getúlio Vargas, en 2015. **Métodos:** Evaluación de urocultivos infectados (114 urocultivos > 105 UFC/ml), en particular por *Escherichia coli* (44 urocultivos > 105 UFC/ml) en pacientes internados y tabulación en Microsoft Excel para análisis estadístico. **Resultados:** Hallada prevalencia del 56,81% (25/44) de infecciones urinarias por *Escherichia coli* resistentes a ciprofloxacina, incidencia mayor en sexo femenino (56%). De las infecciones urinarias del hospital, la frecuencia de esta bacteria resistente a ciprofloxacina fue del 21,92% (25/144). **Conclusiones:** Las infecciones en el Hospital Universitario Getúlio Vargas se corresponden con la literatura: más comunes en sexo femenino, *Escherichia coli* como agente más frecuente, y con 56,81% de resistencia a ciprofloxacina.

**Palabras clave:** Infecciones del tracto urinario, *Escherichia coli*, resistencia a los medicamentos, ciprofloxacina.

## INTRODUÇÃO

*Escherichia coli* é uma bactéria gram-negativa, da família das enterobactérias, normalmente encontrada no solo e na água, e habitante do intestino humano e animal. Algumas cepas são patogênicas, causadoras de infecções, inclusive sepse.<sup>1</sup>

São as mais implicadas em infecções do trato urinário (comunitárias ou hospitalares). Citam-se infecções complicadas (pielonefrites) e não complicadas (cistites baixas).<sup>2</sup>

Em renais crônicos, especialmente, entre mulheres e maiores de 65 anos, o predomínio de *Escherichia coli* em infecções urinárias é comum, sendo 41% delas resistentes à ciprofloxacina e, tanto mais severa quando há co-morbidades e resistência aos antibióticos.<sup>3</sup>

Ciprofloxacina é um dos antibióticos mais prescritos empiricamente nas infecções urinárias, devido ao amplo espectro de ação em gram-negativos e gram-positivos, e também pela comodidade terapêutica que ela apresenta (via injetável e oral).<sup>2</sup>

Estudo realizado na Unidade Básica de Saúde "Cidinha Leite" em Salto Grande, SP, mostrou que a ciprofloxacina é o terceiro antibiótico mais prescrito, atrás apenas da amoxicilina e cefalexina.<sup>4</sup>

Estudo de metanálise com publicações de 2004 a 2014 concluiu que nas últimas décadas a resistência de *Escherichia coli* à ciprofloxacina vem aumentando a nível comunitário e hospitalar, aumento este, mais evidente nas infecções urinárias hospitalares. Em razão disto, o uso empírico de ciprofloxacina deve ser revisto.<sup>5</sup>

No Reino Unido, isolados de *Escherichia coli* resistentes às fluoroquinolonas passou de 6% em 2001 para 20% em 2006.<sup>6</sup> No Brasil, o Hospital Universitário da Fundação Universidade Federal do Rio Grande (FURG), no Rio Grande do Sul, encontrou nas uroculturas realizadas ambulatorialmente em 2004, *Escherichia coli* resistente à ciprofloxacina, com crescimento anual de 3,3%.<sup>7</sup>

Nos Estados Unidos, onde as fluoroquinolonas estão entre os antibióticos mais prescritos, foi observado que segundo os critérios do *Clinical and Laboratory Standards Institute*, a diminuição na sensibilidade de uma fluoroquinolona significa redução simultânea na susceptibilidade aos outros antibióticos da mesma classe, diferindo apenas nas Concentrações Inibitórias Mínimas quando se apresentam resistentes, fato este, atribuído

provavelmente às diferenças nas estruturas farmacológicas de cada antibiótico do grupo das fluoroquinolonas.<sup>8</sup>

A resistência das *Escherichia coli* uropatogênicas pode ser conferida por fatores de virulência que vão desde características fenotípicas (sorotipos, adesão *in vitro*, formação de biofilme, produção de hemolisina, sensibilidade aos antibióticos) até características genotípicas (grupos filogenéticos e genes de virulência).<sup>9</sup>

Prova desta resistência microbiológica é que estudo avaliando uso de ciprofloxacina em mulheres com pielonefrite aguda não complicada (grupo sensível e outro resistente ao antibiótico), não mostrou diferença estatística significativa no que diz respeito à cura clínica. Contudo, houve diferença na cura microbiológica, sem ocorrência de complicações no grupo resistente a este antibiótico (92,4% de cura microbiológica no grupo sensível versus 41,7% no resistente).<sup>10</sup>

Há diferentes mecanismos de resistência nas fluoroquinolonas, sendo os principais para gram-negativos, como *Escherichia coli*: 1) mutação em sítios/regiões alvo (quinolone resistance-determining region – QRDR), 2) transmissão de genes plasmidiais de resistência, chamados plasmid-mediated quinolone resistance – (PMQR), 3) alterações na permeabilidade da membrana e 4) mecanismo de efluxo.

No mecanismo de mutações em sítios/regiões alvo (QRDR) a mutação ocorre em um ou mais genes (*gyrA*, *gyrB*, *parC* e *parE*) codificadores da enzima topoisomerase II aumentando afinidade pela fluoroquinolona e dificultando a síntese do DNA bacteriano.<sup>6</sup> Na transmissão de genes plasmidiais (PMQR), existência do gene *qnr* (*qnrA*, *qnrB*, *qnrC*, *qnrD*) aumenta a Concentração Inibitória Mínima (MIC) da ciprofloxacina diante da *Escherichia coli*. Semelhantemente, genes *oqxAB* e *qepA* também aumentam o MIC. Além da família *qnr*, o gene *aac* (6'-) *lb-cr* confere menor susceptibilidade à ciprofloxacina e norfloxacina em gram-negativos.<sup>6</sup>

Mutações em porinas da membrana celular dos gram-negativos, aumentam o MIC destes antibióticos.<sup>6</sup> O quarto e largo mecanismo de resistência é o efluxo, o qual aumenta o MIC das fluoroquinolonas à medida que, promove a saída da droga do meio intracelular onde se dá a ação.<sup>6</sup>

Além da genética, fatores clínicos contribuem na resistência. Estudo de coorte observacional entre 2011

e 2014, em serviço de emergência mostrou que alguns destes fatores são relevantes nas infecções urinárias por *Escherichia coli* resistente à ciprofloxacina, destacando-se: idade maior que 65 anos, infecções urinárias recorrentes e hospitalização recente com uso prévio de antibióticos.<sup>3,11</sup>

Além dos fatores citados acima, *Escherichia coli* resistente à ciprofloxacina pode resultar do uso empírico deste antibiótico nos últimos 90 dias.<sup>12</sup>

No sul da Índia, analisando 19.050 uroculturas observou-se que resistência à ciprofloxacina na *Escherichia coli* era associada não só ao uso prévio de antibióticos, mas também: às cirurgias ginecológicas, internação em UTI, uropatia obstrutiva em homens, infecções urinárias complicadas em mulheres e, ao uso frequente de ciprofloxacina.<sup>13</sup>

O exagero na utilização de antibióticos, hoje, causa um problema global de resistência. Conhecer o perfil de resistência das bactérias em diversos serviços torna-se relevante pois infecções urinárias estão entre as mais frequentes Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde aumentando tempo de internação e custos.

Além disso, sendo a ciprofloxacina um antibiótico comumente prescrito nas infecções urinárias e, até como profilaxia, no Hospital Universitário Getúlio Vargas, conhecer a resistência para *Escherichia coli* nos permite condutas terapêuticas mais eficientes e racionalizadas.

## MÉTODO

### Delineamento do estudo

Estudo transversal, de prevalência, não aleatorizado, baseado na análise de 174 uroculturas de pacientes internados no Hospital Universitário Getúlio Vargas, de janeiro a dezembro de 2015, dos quais trabalhou-se estatisticamente com 114 uroculturas. O Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV) é um hospital de ensino com 156 leitos credenciados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), em fase de ampliação de diversos serviços. Localizado em Manaus, Amazonas, o hospital pertence à Universidade Federal do Amazonas (UFAM) e é administrado pela Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), empresa vinculada ao Ministério da Educação.

Foram incluídas no estudo uroculturas de pacientes internados nos meses de janeiro a dezembro de 2015 nas diversas enfermarias do hospital, de ambos os sexos e diversas faixas etárias. A análise foi feita sobre 114 uroculturas representativas de infecção, ou seja, uroculturas que tinham mais de 10<sup>5</sup> UFC/ml.

Entre as variáveis analisadas estavam: prevalência de *Escherichia coli* dentre as uroculturas com infecção, frequência de *Escherichia coli* resistente à ciprofloxacina (considerando esta espécie e todas as outras bactérias causadoras de infecções urinárias nos pacientes internados), sexo mais acometido pela *Escherichia coli* resistente e clínicas de maior ocorrência.

As urinas coletadas foram encaminhadas ao laboratório de microbiologia do Hospital Universitário Getúlio Vargas e semeadas pelo método da alça calibrada de 0,01 ml em Ágar Cled (cistina-lactose eletrólito deficiente) e Ágar MacConkey e incubadas por 18-24 horas a 35°C.

Após isolamento primário, as amostras foram submetidas à identificação da espécie bacteriana.

O teste de sensibilidade aos antimicrobianos foi realizado, aplicando-se o método disco-difusão (técnica de Kirby-Bauer) em Ágar Mueller Hinton. Foi realizado um inóculo-suspensão direto da colônia, equivalente a 0,5 McFarland padrão e, semeadas em Ágar Mueller Hinton, onde foram colocados discos especiais de papel-filtro impregnados com concentração padronizada do antibiótico.<sup>14</sup> Após incubações de 18 a 24 horas, o halo de inibição foi medido e interpretado como sensível, intermediário ou resistente, de acordo com os critérios estabelecidos no *Clinical and Laboratory Standards Institute*.<sup>15</sup>

Conhecendo as bactérias causadoras das infecções urinárias entre as 114 uroculturas analisadas, construiu-se um banco de dados no Microsoft Excel, versão 2013, contendo a espécie, os antibióticos testados (resistentes e sensíveis), o sexo dos pacientes que coletaram uroculturas e a clínica de origem.

Por tratar-se de um estudo de prevalência no período pré-determinado de um ano (janeiro a dezembro de 2015) e para não haver redução amostral, todos os pacientes cujas uroculturas representavam infecção (>10<sup>5</sup> UFC/ml) foram incluídos no estudo. Não foram excluídos pacientes com sondagem vesical intermitente ou de longo período, nem paciente do sexo feminino - dois fatores preditores da ocorrência de infecções urinárias. Esta não exclusão amostral pode interferir em viés da amostra, aumentando a prevalência das infecções.

Os dados foram tabulados no Microsoft Excel, versão 2013 e catalogados em: nome do paciente, clínica de procedência, meio de cultura, espécie bacteriana isolada, antibióticos sensíveis e resistentes. Utilizando-se o recurso "filtro" na planilha do Excel, obteve-se a porcentagem de *Escherichia coli* entre todas as infecções urinárias, bem como a frequência das *Escherichia coli* resistente à ciprofloxacina. Demais variáveis como sexo acometido e clínica de procedência também foram analisadas.

## RESULTADO

Das 174 uroculturas de pacientes internados processadas de janeiro a dezembro de 2015, 114 representavam infecção (>10<sup>5</sup> UFC/ml). Dentre as infecções (114 uroculturas), 44 apresentaram crescimento de *Escherichia coli* (38,59%). Entre outras espécies bacterianas que tiveram crescimento nas uroculturas representativas de infecção, destacaram-se: *Klebsiella sp*, *Enterobacter sp*, *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus sp*, conforme observado na tabela 1.

Quando se analisou apenas as bactérias resistentes à ciprofloxacina, no grupo das 44 infecções urinárias causadas por *Escherichia coli*, 25 apresentaram no teste disco-difusão, resistência à ciprofloxacina, configurando prevalência de 56,81% no grupo desta bactéria.

Já quando a análise abrangeu todas as 114 uroculturas (o que inclui todas as bactérias causadoras de infecção) em pacientes internados no Hospital Universitário Getúlio Vargas em 2015, a *Escherichia coli* resistente

**Tabela 1.** Bactérias isoladas nas 114 uroculturas representativas de infecção (>10<sup>5</sup> UFC/ml).

|  |             |
|--|-------------|
| <i>Escherichia coli</i>                  | 44 (38,59%) |
| <i>Klebsiella</i> sp.                    | 37 (32,45%) |
| <i>Enterobacter</i> sp.                  | 9 (7,89%)   |
| <i>Enterococcus</i> sp.                  | 7 (6,14%)   |
| <i>Staphylococcus aureus</i>             | 5 (4,38%)   |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>            | 4 (3,50%)   |
| <i>Proteus mirabilis</i>                 | 3 (2,63%)   |
| <i>Serratia liquefaciens</i>             | 1 (0,87%)   |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>      | 1(0,87%)    |
| <i>Staphylococcus coagulase negativa</i> | 1(0,87%)    |
| <i>Acinetobacter baumannii</i>           | 1(0,87%)    |
| <i>Hafnia alvei</i>                      | 1(0,87%)    |

à ciprofloxacina, correspondeu a 21,92%. A análise da variável, sexo, entre os 25 pacientes internados em 2015 com infecção urinária por *Escherichia coli* resistente à ciprofloxacina indicou que 14 eram do sexo feminino (56%) e 11 do sexo masculino (44%).

Conforme observado na tabela 2, que demonstra a proporção de casos de *Escherichia coli* resistente à ciprofloxacina nas diferentes clínicas do hospital, a maior prevalência foi na Clínica Médica com 13 uroculturas resistentes (52%), seguida da Neurocirurgia (16%).

**Tabela 2.** Prevalência de *Escherichia coli* resistentes à ciprofloxacina nas diferentes clínicas do hospital.

| Clínicas do hospital com uroculturas resistentes | Frequência de <i>Escherichia coli</i> resistentes |
|--|---|
| Clínica Médica                                   | 13 (52%)  |
| Neurocirurgia                                    | 4 (16%)   |
| Centro de Terapia Intensiva                      | 3 (12%)   |
| Nefrologia                                       | 2 (8%)  |
| Ortopedia  | 2 (8%)  |
| Clínica Cirúrgica                                | 1 (4%)  |

## DISCUSSÃO

Os resultados apontam que no ano de 2015, no Hospital Universitário Getúlio Vargas, a *Escherichia coli* foi o principal isolado em culturas de urina representativas de infecção, semelhante ao que descreve diferentes literaturas.<sup>7,16</sup>

Resistência de *Escherichia coli* à ciprofloxacina neste hospital de ensino, para o grupo da *Escherichia* mostrou-se abaixo (56,81%) daquela encontrada na Índia, por Shereya Basu et al., onde 80% a 90% das infecções urinárias eram por *Escherichia coli* e entre estas a resistência ao ácido nalidíxico e a ciprofloxacina correspondeu a 75,5%. Este estudo indiano mostrou ainda que tal resistência está condicionada à ausência dos genes *pap C*, *pap GII*, *pap EF*, *afa*, *chf1*, *hlyA*.<sup>16</sup>

Segundo o *Antimicrobial Surveillance Program* que analisou o perfil de sensibilidade de vários patógenos

isolados em países da América Latina, o Brasil apresentou 10 a 20% das cepas de *Escherichia coli* resistentes à ciprofloxacina.<sup>17</sup> Para o Hospital Universitário Getúlio Vargas, este valor representou 21,92% de resistência dentre todas as bactérias causadores de infecção urinária.

Estudo de metanálise, incluindo 53 artigos (2004-2014) sobre o uso de ciprofloxacina na comunidade e no hospital, revelou que no ambiente hospitalar a resistência à ciprofloxacina é maior (resistência agrupada 0,38 versus 0,27) quando se comparou infecções urinárias ocorridas em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) com infecções urinárias da comunidade. Fato este que demonstra a importância em se repensar o uso empírico de ciprofloxacina em infecções urinárias hospitalares, em especial nas UTI's.<sup>5</sup>

Semelhantemente à literatura, este estudo mostrou que nas infecções urinárias por *Escherichia coli* o sexo feminino é o predominante.<sup>3</sup>

Entre as justificativas para neste estudo ocorrer uma frequência de *Escherichia coli* resistente à ciprofloxacina em mais da metade dos casos, consiste no uso rotineiro de ciprofloxacina empiricamente na instituição, bem como na amostragem analisada: pacientes internados com sondagens vesicais os quais, constituem fatores de risco para infecções do trato urinário, uma vez que tais infecções dependem principalmente das técnicas de sondagem, duração da cateterização, qualidade do cateter e da suscetibilidade do paciente.<sup>18,19</sup>

Conforme observado nesta análise, o fator sondagem vesical como determinante para aumento das infecções é corroborado pela maior prevalência de *Escherichia coli* resistente à ciprofloxacina junto às clínicas, com destaque para a clínica médica e neurocirurgia. Isso pode ser atribuído ao fato de que na clínica médica o perfil dos pacientes requer sondagem vesical prolongada; enquanto na neurocirurgia, grande gama de pacientes com alterações neurológicas ou sequelas de cirurgias complicadas justifica a sondagem.

As sondagens vesicais elevam o índice de infecções urinárias entre adultos em 35 a 45%.<sup>19</sup> Quanto maior o tempo de permanência do cateter, maiores os níveis de colonização e infecção, com taxas em torno de 8% após única sondagem por breve período e taxas de infecção de 5 a 8% por dia de permanência do cateter.<sup>18</sup>

Entre as conclusões que estes resultados nos permitem citar estão: a importância em conhecer a microbiota de cada instituição e o nível de resistência aos antibióticos; o uso excessivo de ciprofloxacina no hospital de forma empírica, contribuindo para aumentar a resistência; a efetividade da terapia antibiótica usada frente ao cenário de resistência encontrado e ainda, a importância de se pôr em prática as indicações pertinentes dos dispositivos urinários e a retirada precoce destes, no intuito de diminuir a ocorrência de infecções urinárias.

De porte destas conclusões, somos convocados a um debate mais abrangente que perpassa pela racionalidade no uso de antibióticos e sua efetividade terapêutica, evitando com isto, resistências cada vez mais frequentes e danosas.



## REFERÊNCIAS

1. Sharma G, Sharma S, Sharma P, et al. *Escherichia coli* biofilm: development and therapeutic strategies. *Journal of Applied Microbiology* 2016;121(2):309-319. doi: 10.1111/jam.13078/epdf
2. Hooton TM. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med* 2012;366(11):1028-37. doi: 10.1056/NEJMc1205507#SA1
3. Oana MI, Avramescu C, Balasoiu M, et al. Susceptibility to Cipro of *E. coli* strains isolated from patients with chronic kidney disease. *BMC Infect Dis* 2014;14(7):67. doi: 10.1186/1471-2334-14-S7-P67
4. Obreli Neto PR, Vieira JC, Cuman RKN. Impacto da atenção farmacêutica no uso racional de antimicrobianos em uma Unidade Básica de Saúde no interior do Estado de São Paulo. *Acta Scientiarum. Health Sciences, Maringá* 2011;33(2):159-164.
5. Fasugba O, Gardner A, Mitchell BG, et al. Ciprofloxacin resistance in community- and hospital-acquired *Escherichia coli* urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Infect Dis* 2015;15(545):2-16. doi: 10.1186/s12879-015-1282-4
6. Redgrave LS, Sutton SB, Webb MA, et al. Fluoroquinolone resistance: mechanisms, impact on bacteria, and role in evolutionary success. *Trends in Microbiology* 2014;22(8):438-444. doi: 10.1016/j.tim.2014.04.007
7. Koch CR, Ribeiro JC, Schnor OH, et al. Resistência antimicrobiana dos uropatógenos em pacientes ambulatoriais, 2000-2004. *Rev Soc Bras Med Trop [Internet]* 2008 [citado 2016 jun 06];41(3):277-281. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0037-86822008000300010&script=sci\\_abstract&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0037-86822008000300010&script=sci_abstract&tlng=pt)
8. Becnel Boyd L, Maynard MJ, Morgan-Linnell SK, et al. Relationships among ciprofloxacin, gatifloxacin, levofloxacin, and norfloxacin MICs for fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53(1):229-34. doi: 10.1128/AAC.00722-08
9. Miranda-Estrada Li, Ruiz-Rosas M, Molina-López J, et al. Relationship between virulence factors, resistance to antibiotics and phylogenetic groups of uropathogenic *Escherichia coli* in two locations in Mexico. *Enferm Infecc Microbiol Clin. April*, 2016. No prelo. doi: 10.1016/j.eimc.2016.02.021
10. Jeon JH, Kim K, Han WD, et al. Empirical use of ciprofloxacin for acute uncomplicated pyelonephritis caused by *Escherichia coli* in communities where the prevalence of fluoroquinolone resistance is high. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(6):3043-6. doi: 10.1128/AAC.06212-11
11. Kratochwill L, Powers M, McGraw MA, et al. Factors associated with ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* urinary tract infections in discharged ED patients. *Am J Emerg Med* 2015; 33(10):1473-6. doi: 10.1016/j.ajem.2015.07.047
12. O'Brien KA, Zhang J, Mauldin PD, et al. Impact of a Stewardship-Initiated Restriction on Empirical Use of Ciprofloxacin on Nonsusceptibility of *Escherichia coli* Urinary Isolates to Ciprofloxacin. *Pharmacotherapy* 2015;35(5):464-9. doi: 10.1002/phar.1590/abstract;jsessionid=36721BB0F0645D8F0EF1792F5C2F7866.f02t03
13. Mandal J, Acharya NS, Buddhapriya D, et al. Antibiotic resistance pattern among common bacterial uropathogens with a special reference to ciprofloxacin resistant *Escherichia coli*. *Indian J Med Res* 2012;136(5):842-9.
14. Oplustil CP, Zaccoli CM, Tobouti NR, et al. *Procedimentos Básicos em Microbiologia Clínica*, 2ª edição. São Paulo. Sarvier Editora, 2004.
15. CLSI - Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Twenty-fourth Informational Supplement. CLSI document M100-24. Wayne PA, Clinical and Laboratory Standards Institute, 2014.
16. Basu S, Mukherjee SK, Hazra A, et al. Molecular Characterization of Uropathogenic *Escherichia coli*: Nalidixic Acid and Ciprofloxacin Resistance, Virulent Factors and Phylogenetic Background. *J Clin Diagn Res* 2013;7(12):2727-31. doi: 10.7860/JCDR/2013/6613.3744
17. Silva JO. Resistência bacteriana: uma abordagem diferenciada em infecções do trato urinário. *Ciência e Prática. Informativo da Associação Paulista de Epidemiologia e Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde, APECIH informativo, ano 29, nº01/2016: 4-5.*
18. Hinrichsen SC, Amorim MMR, Souza ASR, et al. Perfil dos microorganismos isolados no trato urinário após sondagem vesical em cirurgia ginecológica. *Rev Bras Saúde Mater Infant [Internet]* 2009 [citado 2016 mai 30];9(1):77-84. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1519-38292009000100009](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292009000100009)
19. Ministério da Saúde (BR). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde*. Brasília; 2013. Módulo 2.