

Incidência de *Escherichia coli* resistentes à quinolonas em infecções do trato urinário

Incidence of *Escherichia coli* resistant to quinolones in urinary tract infections

Anderson Nogueira Mendes^{1*}, Matheus Braga Capetini², Diogo Ramos Nicoli², Livia Alves Filgueiras¹

¹Universidade Federal do Piauí, Teresina, Brasil

²Faculdade do Espírito Santo, UNES, Brasil

* Correspondência:

E-mail: anderson.mendes@gmail.com

RESUMO

As infecções urinárias podem ser decorrentes da proliferação de bactérias, como por exemplo, *Escherichia coli*. A contaminação no trato urinário pode ser considerada multifatorial, pois pode ser decorrente da falta de higiene, vida sexual ativa, utilização de calças apertadas utilizadas por longo tempo e outros. O tratamento dessa infecção bacteriana é realizado por antibióticos como os derivados de quinolonas e fluoroquinolonas. O crescente aumento da prescrição médica de antimicrobianos quinolonas, a automedicação e o uso incorreto desses antibióticos de forma indiscriminada vêm proporcionando o aumento de bactérias resistentes a estas drogas. Desta forma foi realizado um levantamento dos registros do laboratório Labortest, Laboratório de Testes Clínicos LTDA para avaliar a epidemiologia das bactérias resistentes a fluoroquinolonas, na cidade de Muqui, Espírito Santo, Brasil no período de 2010 a 2012. Foram analisadas 2.121 culturas, das quais 289 foram positivas para bactérias. Destas, 165 culturas apresentaram *E. coli*, sendo que 13,54% eram resistentes somente a uma quinolona e 23,95% a mais de uma quinolona. Diante dos resultados pode-se perceber que há grande incidência de *E. coli* resistente a quinolonas em análises de uroculturas na região de Muqui, Espírito Santo. Esses dados denotam o aumento de *E. Coli* resistentes a quinolonas em trato urinário. Tais registros são preocupantes para saúde pública visto que aumenta-se o número de bactérias resistentes a múltiplas drogas.

Palavras-chave: Bactérias resistentes a fármacos; *Escherichia coli*; Quinolonas; Infecção Urinária.

ABSTRACT

Urinary infections can be due to the proliferation of bacteria, such as *Escherichia coli*. Contamination in the urinary tract can be considered multifactorial, it may be due to poor hygiene, sexually active, use of tight pants used for a long time and others. The treatment of such bacterial infection is accomplished by antibiotics such as the derivatives of quinolones and fluoroquinolones. The increasing prescription, self-medication and the incorrect use of these antibiotics has provided the increase of bacteria resistant to these drugs. Thus was collected from a laboratory records Labortest, LTD Clinical Testing Laboratory to evaluate the epidemiology of bacteria resistant to fluoroquinolones, in the city of Muqui the period 2010 to 2012. There were analyzed in 2121 where 289 cultures were positive for bacteria. Of these, 165 cultures was contaminated with *E. coli*, and 13.54% were resistant only to a quinolone and 23.95% over a quinolone. With the results can be seen that there is a high incidence of *E. coli* resistant to quinolones in analysis of urine cultures in Muqui region, Espírito Santo. These data indicate increasing quinolone-resistant *E. coli* in urinary tract. Such registers are of concern to public health since it increases the number of bacteria resistant to multiple drugs.

Keywords: Bacteria resistant to drugs; *Escherichia coli*; Quinolones; Urinary Infection..

INTRODUÇÃO

Escherichia coli pertencem à classe de enterobactérias gram-negativa e por isso localizam-se normalmente na microbiota intestinal (PITOUT, 2012; MENEZES, et al., 2009; MARIN, et al. 2014). Entretanto, tais bactérias continuam sendo uma das principais causas de infecções causadas no trato urinário, nas vias entéricas e sistêmicas em humanos (PITOUT, 2012).

As Infecções do Trato Urinário (ITU) por *E. coli* podem provocar sintomatologias como disúria, polaciúria, dor supra-púbica, febre, calafrios (MENEZES et al., 2009). As *E. coli* uropatogênicas podem invadir as células uroteliais e formar reservatórios de bactérias intracelulares quiescentes. Tais reservatórios podem proporcionar uma fonte para a persistência e a recorrência da infecção bacteriana (HICKLING & NITTI, 2013).

Tanto indivíduos do sexo masculino quanto feminino podem adquirir tal doença independente da idade. Porém recém-nascidos, homens com obstrução prostática, idosos de ambos os sexos e, em especial, mulheres jovens sexualmente ativas são os mais acometidos (BRAIOS et al., 2009). A incidência de ITU é maior nas mulheres do que nos homens. Anormalidades anatômicas e má formação das vias urinárias de crianças também contribuem para a incidência de ITU (MCGREGOR et al., 2013).

As ITU são responsáveis por mais de 10 milhões atendimentos ambulatoriais anualmente nos Estados Unidos (MCGREGOR et al., 2013). *E. coli* são responsáveis por 70% a 90% dos casos de infecções bacterianas registradas em uroculturas (BRAIOS et al., 2009; MCGREGOR et al., 2013). Durante a urocultura as bactérias são isoladas e caracterizadas através de padrões e teste de susceptibilidade a antimicrobianos (BRAIOS et al., 2009). Apesar disso, o tratamento antibiótico é normalmente escolhido empiricamente, com base no quadro clínico do paciente, história médica e padrões locais de sensibilidade aos antibióticos (MCGREGOR et al., 2013).

Com o aumento na resistência aos antibióticos entre *E. coli* e outras enterobactérias ao longo das últimas décadas, os dados de vigilância e outros órgãos de saúde tornaram-se fundamentais para a seleção empírica adequada de terapia antibiótica (GUPTA et al., 2011; THEODORE et al., 2013). Nos últimos 10 anos, *E. coli* resistentes a cefalosporinas e fluoroquinolonas, por exemplo, tem sido descritas na literatura, sendo demonstrado o crescimento de formas isoladas produtores de β -lactamases

(PITOUT, 2012). Entretanto, bactérias expostas a antibióticos bactericidas fluoroquinolonas podem sobreviver sem se tornar geneticamente resistentes utilizando mecanismos de regulação internos como o sistema SOS e bombas de efluxo de antibióticos (THEODORE et al., 2013; SUN et al. 2014). Sabe-se que os padrões de resistência de uropatógenos variam consideravelmente entre regiões e países (SCHITO et al., 2009; SCHMIEMANN et al., 2012).

De acordo com a literatura a bactéria *Escherichia coli* é a responsável por alta incidência de casos de ITU em hospitais em todo mundo (BRAIOS et al., 2009; LEE et al., 2013; ZILBERBERG & SHORR, 2013; HAMMAMI et al., 2013; BOLL et al., 2013; PORTER et al., 2013). A resistência dessas bactérias a diversos antimicrobianos, inclusive os derivados de quinolonas devem servir de alerta para a população.

Infecção do trato urinário é uma doença grave e uma das doenças infecciosas mais comuns em todo o mundo (LABBAF et al, 2013). Desta forma, as análises epidemiológicas devem ser realizadas não só de forma global como local para identificação e quantificação da incidência de ITU para possíveis ações públicas. Com este intuito foi realizado o levantamento dos registros de uroculturas de um dos principais laboratórios da cidade de Muqui. Sendo assim, o presente trabalho teve como objetivo realizar um estudo epidemiológico microbiológico com o intuito de estabelecer o perfil de bactérias relacionadas a infecções de trato urogenital mais presentes na região de Muqui, no Estado do Espírito Santo, Brasil.

MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho se configura como estudo epidemiológico retrospectivo. O estudo foi realizado por meio da coleta de dados do LABORTEST, Laboratório de Testes Clínicos LTDA localizado na cidade de Muqui, Espírito Santo. O levantamento de dados abrangeu o período de dois anos, compreendido entre janeiro de 2010 a dezembro de 2012, com análise de um total de 2.121 registros dos exames de pacientes. Destes, 94 pacientes não realizaram a cultura por algum motivo, seja este por falta de material ou negligência do paciente de não colher uma segunda amostra quando solicitado.

Coleta dos dados das uroculturas e antibiograma

A coleta de dados foi realizada por meio de consulta ao banco de dados de exames realizados

pelo LABORTEST, Laboratório de Testes Clínicos LTDA localizado na cidade de Muqui, Espírito Santo. De acordo com o procedimento padrão do laboratório as uroculturas foram realizadas de forma quantitativa, semeando-se, com alça calibrada, volumes de 0,001 mL em ágar MacConkey e 0,01 mL de urina em ágar cystine lactose electrolyte deficient (CLED). São consideradas positivas as uroculturas com contagem de colônias ≥ 100 mil unidades formadoras de colônia (UFC)/mL de urina, após incubação em estufa bacteriológica. O antibiograma foi realizado por meio do método da difusão em ágar *Muller-Hinton* previamente semeado com a bactéria-teste. Após incubação, o diâmetro dos halos de inibição ao redor de cada disco de antibiótico é medido para posterior confirmação de sensibilidade ou resistência. Os antibióticos rotineiramente avaliados contra enterobactérias são: amoxicilina + clavulanato; ampicilina, aztreonam, cefalotina, cefuroxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefotaxima, cefepima, ciprofloxacina, gentamicina, nitrofurantoína, norfloxacina, sulfametoxazol + trimetoprima e tetraciclina. Para os *estafilococos*, os antibióticos comumente testados são: amoxicilina + clavulanato, amicacina, cefalotina, ciprofloxacina, clindamicina, eritromicina, gentamicina, nitrofurantoína, norfloxacina, penicilina, rifampicina, sulfametoxazol + trimetoprima, teicoplanina, tetraciclina e vancomicina.

Critérios de inclusão/exclusão

Foram excluídos do trabalho os resultados de exames que, independente do motivo, não tenham sido concluídos no referido laboratório, como, por exemplo, quando há pedido de nova coleta de amostra para confirmação dos resultados e o paciente não retornou para coletar essa nova amostra. Também foram excluídos exames em duplicata, ou seja, aqueles exames do mesmo paciente, com o mesmo agente etiológico isolado e apresentando o mesmo perfil de sensibilidade dentro de um período de três meses.

Análise dos dados

Os dados coletados foram organizados, e a frequência dos principais patógenos foi determinada. Os dados referentes à sensibilidade aos antimicrobianos foram analisados e reunidos de acordo com o percentual de resistência a cada um dos antimicrobianos avaliados no exame microbiológico de rotina. Com esse percentual foi possível traçar os perfis de resistência dos principais agentes bacterianos de ITUs.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

A análise dos registros dos dados permitiu verificar que houve um total 289 culturas positivas para bactérias no trato urinário. Este quantitativo corresponde a 13,6% de positividade para todas as culturas analisadas entre os anos de 2010 a 2012. Dentro deste perfil foi identificado diversos tipos de bactérias como *Proteus mirabilis*, *Citrobacter amalonaticus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Enterococcus*, *Staphylococcus saprophyticus* e *E. coli* (Tabela 1).

A grande variedade de bactérias e a incidência acima de 10% denota uma condição importante para que haja uma avaliação criteriosa e contínua antes do tratamento com antibióticos. É importante ressaltar que no Brasil há utilização indiscriminada do uso de antibióticos sem prescrição ou prescrição sem identificação precisa do microrganismo a ser controlado.

Tabela 1 - Registro dos tipos bacterianos encontrados nas uroculturas de pacientes com infecção bacteriana.

Microrganismos Presentes em Uroculturas	Pacientes infectados
<i>Klebsiella spp.</i>	34
<i>Citrobacter spp.</i>	2
<i>Enterobacter aerogeneses</i>	4
<i>Enterobacter spp.</i>	2
<i>Morganella morganii</i>	7
<i>Proteus mirabilis</i>	9
<i>Proteus vulgaris</i>	3
<i>Pseudomonas aeruginosas</i>	6
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	23
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3
<i>Enterococcus spp.</i>	4
<i>E. coli</i>	192
Total	289

De acordo com os resultados da Tabela 1 percebe-se um grande índice de contaminação por *E. coli* correspondendo a 66% de todas as amostras positivas para bactérias. Ao longo da última década *E. coli* tem sido associada a ITU aguda devido a capacidade intrigante de invadir fisicamente o urotélio, fixando residência no citoplasma das células apicais e iniciar colonização intracelular a longo prazo do tecido (LABBAF et al., 2013). Quando localizados no lúmen da bexiga são protegidos do sistema imunitário do hospedeiro e de antibióticos podendo persistir como reservatórios bacterianos e mais tarde iniciar uma infecção aguda (LABBAF et al., 2013; HUNSTAD et al., 2010).

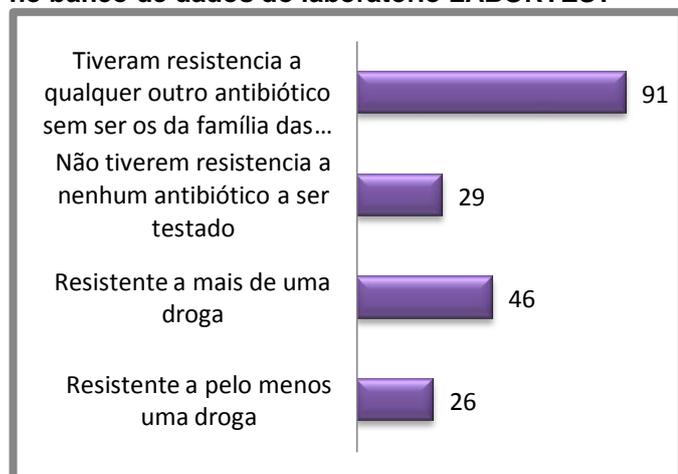
Dentre as uroculturas positivas para *E. coli*, 165 amostras (85,93%) representavam amostras de mulheres e 27 (14,07%) de homens. A grande presença de contaminação em mulheres deve-se

a uma variedade de fatores que vão desde as características anatômicas a higiene pessoal. Segunda a literatura a alta incidência infecções de trato urinário em mulheres por algum tipo bacteriano é comum visto que ao longo da vida mulheres podem ter infecções urinárias acidentais (LABBAF et al, 2013; HUNSTAD et al., 2010; MARIN et al., 2014). Cerca de 10-15% das mulheres no mundo ainda sofrem de infecções recorrentes (LABBAF et al., 2013).

A presença de *E. coli* em uroculturas pode ser agravante para a saúde de homens e mulheres (HICKLING & NITTI, 2013; BRAOIOS et al., 2009; MCGREGOR et al., 2013; GUPTA et al., 2011). A execução incorreta ou falta da higienização retal ou até mesmo do trato urinário na mulher pode acarretar em crescimento de bactérias da microbiota intestinal na uretra levando a sérios problemas de infecção (THEODORE et al., 2013; SCHITO et al., 2009; SCHMIEMANN et al., 2012; LEE et al., 2013).

A presença de patógenos bacterianos resistente a diversos fármacos tem sido cada vez mais identificada na infecção do trato urinário (ZILBERBERG & SHORR, 2013; HAMMAMI et al., 2013; BOLL et al., 2013; PORTER et al., 2013; LABBAF et al, 2013). Em relação à resistência bacteriana aos antibióticos, pode-se perceber que 163 uroculturas positivas para *E. coli* tiveram resistência a algum antibiótico e apenas 29 não apresentaram nenhum tipo de resistência bacteriana, ou seja, 85% das culturas de *E. coli* apresentavam resistência a algum tipo de antibiótico (Figura 1).

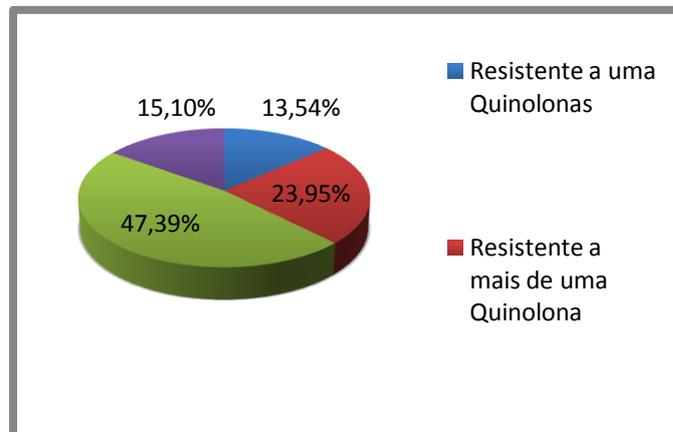
Figura 1 - Perfil de resistência de *E. coli* registradas no banco de dados do laboratório LABORTEST



A análise do perfil de resistência das *E. coli* de infecção de trato urinário denotou a existências de cepas resistentes a mais de um antibiótico da família de quinolonas. De acordo com a análise do banco de dados pode-se perceber que 23% das

amostras registradas no banco de dados tinham um perfil com resistência para mais de um tipo de antibiótico da família das quinolonas (Figura 2).

Figura 2 - Perfil de resistência de *E. coli* à quinolonas registradas no banco de dados do laboratório LABORTEST.



Ao realizar as análises dos registros do banco de dados, verificou-se que os pacientes mais afetados pela ITU por *E. coli* são mulheres cuja idade está entre 21 a 30 e 41 a 50 anos. Já nos homens a idade mais afetada é entre 0 a 10, 21 a 30 e 71 a 80 anos. A tabela 2 representa todas as uroculturas positivas para *E. coli*, com a quantidade de pacientes infectados. A idade pode contribuir com o aparecimento de uma ITU ou com a agravação de uma já existente, pois a mesma acarreta em uma queda da imunidade e com a variação de pH do trato urinário devido à alteração da taxa hormonal em mulheres (MEDINA-POLO et al. 2014).

Tabela 2 - Relação de uroculturas positivas de *Escherichia coli* entre homens e mulheres

Idade	Pacientes Homens	Pacientes Mulheres	Total de Pacientes
0 a 10	5	14	19
11 a 20	3	24	27
21 a 30	5	33	38
31 a 40	1	16	17
41 a 50	2	33	35
51 a 60	1	25	26
61 a 70	4	2	6
71 a 80	5	8	13
81 a 90	0	9	9
91 a 100	1	1	2
Total	27	165	192

Os registros do banco de dados do LABORTEST apontam que 63,43% das infecções do trato urinário são causadas por *E. coli*. Estes resultados corroboram com BRITO et al (2009) que demonstra que 75 a 90% das infecções de trato urinário são causadas por *E. coli*. Os dados

da Figura 1 ainda apontam outros agentes causadores de infecção do trato urinário como responsáveis pelas demais infecções. A pesquisa mostra que 452 pessoas eram homens e desses estavam infectados 52 e 1575 eram mulheres e dessas estavam infectadas 237 sugerindo que nas mulheres as infecções do trato urinário são mais comuns do que nos homens.

Nota-se também um aumento no surgimento de bactérias resistentes as fluoroquinolonas, que vem sendo usado de forma inadequada, tanto por automedicação quanto por prescrição errada, falta de informação ou até mesmo informação equivocada, podendo resultar em surgimento ou crescimento de casos de doenças bacterianas associadas a bactérias resistentes a múltiplas drogas. Entre 2000 e 2011, JEON e colaboradores (2014), avaliaram 800 leitos de adultos com apendicite perfurada, associados a quadros bacterianos. Foi verificado o maior percentual de colonização de *E. coli*. Apesar da susceptibilidade de *E. coli* a quinolonas na região autores não recomendaram quinolonas como terapia empírica para apendicite (JEON et al. 2014).

As *E. coli* fazem parte da flora bacteriana intestinal, mas que ao invadir o sistema circulatório podem induzir quadros septicemia ou agravar doenças associadas a baixa imunidade (JEON et al. 2014; MANAFU et al. 2014; MEDINA-POLO et al. 2014). Em estudos de infecção bacteriana do trato urinário de pacientes com câncer internados e operados no Serviço de Cirurgia II do Instituto de Oncologia Regional IASI foram encontrados aumento da resistência de *E. coli* às penicilinas, cefalosporinas, monobactamas (aztreonam), fluoroquinolonas e tetraciclina (MANAFU et al. 2014).

Medidas simples mais eficazes podem e devem ser tomadas para evitar esse tipo de problema que acomete e prejudica a tantos pacientes, como o controle na venda de antibióticos, a informação ao paciente, o tratamento completo e o diagnóstico correto são medidas fundamentais para que possa amenizar tais problemas.

CONCLUSÕES

O uso indiscriminado de antibióticos é um dos fatores mais drástico para o surgimento de cepas bacterianas resistentes a múltiplas drogas. Sendo assim, o presente trabalho sugere um aumento de cepas de *E. coli* resistentes a quinolonas na região de Muqui no Estado do Espírito Santo. Caso não exista um controle em relação ao tratamento adequado a tendência é

que além da *E. coli*, outros microrganismos poderão ser selecionados e aumentando o número de bactérias resistentes a múltiplas drogas.

AGRADECIMENTOS:

Os autores agradecem a LABORTEST pela liberação dos dados registrados no banco de dados para realização da estimativa dos resultados descritos nesse trabalho.

REFERÊNCIAS:

BOLL, E. J.; STRUVE, C.; BOISEN, N.; OLESEN, B.; STAHLHUT, S. G.; KROGFELT, K. A. Role of enteroaggregative *Escherichia coli* virulence factors in uropathogenesis. **Infect. Immun.**, v.81, n.4, p.1164-1171, 2013;

BRAIOS, A.; TURATTI, T. F.; MEREDIJA, L. C. S.; CAMPOS, T. R. S.; DENADAI, F. H. M. Infecções do trato urinário em pacientes não hospitalizados: etiologia e padrão de resistência aos antimicrobianos. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v.45, n.6, p.449-456, 2009;

GUPTA, K.; HOOTON, T.M.; NABER, K. G.; WULLT, B.; COLGAN, R.; MILLER, L. G.; MORAN, G. J.; NICOLLE, L. E.; RAZ, R.; SCHAEFFER, A. J.; SOPER D. E. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. **Clin Infect Dis.**, v.52, n.5, p.103-120, 2011;

HAMMAMI, S.; SAIDANI, M.; FERJENI, S.; AISSA, I.; SLIM, A.; BOUTIBA-BEN-BOUBAKER I. Characterization of extended spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in community-acquired urinary tract infections in Tunisia. **Microb. Drug Resist.**, v.19, n.3, p.231-236, 2013;

HICKLING, D. R.; NITTI, V. W. Management of Recurrent Urinary Tract Infections in Healthy Adult Women. **Rev Urol.**, v.15, n.2, p.41-48, 2013;

HUNSTAD, D. A.; JUSTICE, S. S. Intracellular lifestyles and immune evasion strategies of uropathogenic *Escherichia coli*. **Annu. Rev. Microbiol.**, v.64, p.203-221, 2010;

JEON H. G.; JU H. U.; KIM G. Y.; JEONG J.; KIM M. H.; JUN J. B. Bacteriology and changes in

- antibiotic susceptibility in adults with community-acquired perforated appendicitis. **PLoS One**, v.24, n.9(10), e111144, 2014;
- LABBAF, S.; HORSLEY, H.; CHANG, M-W.; STRIDE, E.; MALONE-LEE, J.; EDIRISINGHE, M.; ROHN, J.L. 2013 An encapsulated drug delivery system for recalcitrant urinary tract infection. **J. R. Soc. Interface**. v.10, n.89, 2013;
- LEE, D.S.; CHOE, H.S.; LEE, S.J.; BAE, W.J.; CHO, H.J.; YOON, B.I.; CHO, Y.H.; HAN, C.H.; JANG, H.; PARK, S.B.; CHO, W.J.; LEE, S.J. Antimicrobial susceptibility pattern and epidemiology of female urinary tract infections in South Korea, 2010-2011. **Antimicrob. Agents Chemother**. n.57, v.11, p.5384-5393, 2013;
- MANAFU E.G.; FILIMON R.M.; JARI I.; PETRARIU F.D.; MANOLE A. Clinical epidemiological study on the incidence of Escherichia coli infections in the cancer patients admitted to Surgery Department II of the Iasi Regional Oncology Institute in 2013. **Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi**. n.118, v.3m p.796-800, 2014;
- MARIN, E.; SINHORELLI, J.S.M.; MENDES, A.N. CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E MICROBIOLÓGICA DAS ÁGUAS DAS PRAIAS DE PIÚMA, IRIRI E ITAÓCA, ESPÍRITO SANTO. **Revista Saúde e Biologia**, v. 9, p. 43-52, 2014;
- MCGREGOR, J.C.; ELMAN, M.R.; BEARDEN, D.T.; SMITH, D.H. Sex- and age-specific trends in antibiotic resistance patterns of Escherichia coli urinary isolates from outpatients. **BMC Fam. Pract**. v.14, n.25, p1-5, 2013;
- MEDINA-POLO, J.; GUERRERO-RAMOS, F.; PÉREZ-CADAVID, S.; ARREBOLA-PAJARES, A.; SOPEÑA-SUTIL, R.; BENÍTEZ-SALA, R.; JIMÉNEZ-ALCAIDE, E.; GARCÍA-GONZÁLEZ, L.; ALONSO-ISA, M.; LARA-ISLA A, PASSAS-MARTÍNEZ JB, TEJIDO-SÁNCHEZ A. Community-associated urinary infections requiring hospitalization: Risk factors, microbiological characteristics and patterns of antibiotic resistance. **Actas Urol Esp**. S0210-4806(14)00336-2, 2014;
- MENEZES, K.M.P.; GÓIS, M.A.G.; OLIVEIRA, I.D.; PINHEIRO, M.S.; BRITO, A.M.G. Avaliação da resistência da Escherichia coli frente a Ciprofloxacina em uroculturas de três laboratórios clínicos de Aracaju-SE. **RBAC**, v.41, n.3, p.239-242, 2009;
- PITOUT, J.D. Extraintestinal pathogenic Escherichia coli: an update on antimicrobial resistance, laboratory diagnosis and treatment. **Expert Rev Anti Infect Ther**. v.10, n.10, p.1165-1176, 2012;
- PORTER, S.; KETHEESAN, N.; NORTON, R. Bacteraemias in tropical Australia: changing trends over a 10-year period. **Diagn. Microbiol. Infect. Dis**. v.75, n.3, p.266-270, 2013;
- SCHITO, G.C.; NABER, K.G.; BOTTO, H.; PALOU, J.; MAZZEI, T.; GUALCO, L.; MARCHESI A. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. **Int J Antimicrob Agents**. v.4, n.5, p.407-413, 2009;
- SCHMIEMANN, G.; GÁGYOR, I.; HUMMERS-PRADIER, E.; BLEIDORN, J. Resistance profiles of urinary tract infections in general practice - an observational study. **BMC Urol**. v.12, n.33, 1-5, 2012;
- SUN J.; DENG Z.; YAN U. Bacterianas multidrug efluxo bombas: Mecanismos, fisiologia e explorações farmacológicas. **Biophys Res Commun**. n.453 v.2, 254-267, 2014;
- THEODORE, A.; LEWIS, K.; VULIC, M. Tolerance of Escherichia coli to Fluoroquinolone Antibiotics Depends on Specific Components of the SOS Response Pathway. **Genetics**, 2013;
- ZILBERBERG, M.D.; SHORR, A.F. Secular trends in gram-negative resistance among urinary tract infection hospitalizations in the United States, 2000-2009. **Infect. Control. Hosp. Epidemiol**. n.34, v.9, p.940-946, 2013;