

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS**

**AVALIAÇÃO DA PRESENÇA DE GENES DE *ESCHERICHIA COLI*
UROPATOGÊNICA (UPEC) E SUA RELAÇÃO COM OS DADOS CLÍNICOS DOS
PACIENTES**

Dissertação de Mestrado

Anabele Pires Santos

**Porto Alegre
2018**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS**

**AVALIAÇÃO DA PRESENÇA DE GENES DE *ESCHERICHIA COLI*
UROPATOGÊNICA (UPEC) E SUA RELAÇÃO COM OS DADOS CLÍNICOS DOS
PACIENTES**

Autora: Anabele Pires Santos

**Dissertação apresentada como requisito
parcial para obtenção do grau de Mestre em
Ciências Veterinárias na área de Sanidade
Avícola**

Orientador: Dr. Carlos Tadeu Pippi Salle

Porto Alegre

2018

CIP - Catalogação na Publicação

Santos, Anabele Pires

AVALIAÇÃO DA PRESENÇA DE GENES DE ESCHERICHIA COLI UROPATOGÊNICA (UPEC) E SUA RELAÇÃO COM OS DADOS CLÍNICOS DOS PACIENTES / Anabele Pires Santos. -- 2018.

69 f.

Orientador: Carlos Tadeu Pippi Salle.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Veterinária, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Porto Alegre, BR-RS, 2018.

1. APEC. 2. APEC. 3. zoonose. 4. genes de virulência. I. Salle, Carlos Tadeu Pippi, orient. II. Título.

Anabele Pires Santos

AVALIAÇÃO DA PRESENÇA DE GENES DE *ESCHERICHIA COLI* UROPATOGÊNICA
(UPEC) E SUA RELAÇÃO COM OS DADOS CLÍNICOS DOS PACIENTES

Aprovado em

APROVADO POR:

Prof. Dr. Carlos Tadeu Pippi Salle
Orientador e Presidente da Comissão

Prof. Dr. Hamilton Luiz de Souza Moraes
Membro da Comissão

Prof. Dr. Luiz Cesar Belo Fallavena
Membro da Comissão

Dr. Thales Quedi Furian
Membro da Comissão

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer aos meus pais, Getulio Pires Santos e Jani Maria Pires Santos, por todo amor e apoio. Amo vocês!

A minha irmã Júlia Pires Santos, pelo apoio, incentivo e atenção em todos os momentos.

Ao meu namorado Renan Jauris, pelo companheirismo e apoio de sempre.

Ao Professor Dr. Carlos Tadeu Pippi Salle, meu orientador de mestrado, pela oportunidade e pelos ensinamentos passados, meu muito obrigada!

Ao professor Dr. Hamilton Luiz de Souza Moraes e a toda equipe do CDPA, sempre prestes a ajudar um ao outro, em especial à colega Daiane Carvalho, pelo auxílio, incentivo e sugestões passadas durante o mestrado.

Muito obrigada!

RESUMO

Escherichia coli patogênica aviária (APEC), *Escherichia coli* uropatogênica (UPEC) e *Escherichia coli* associada à meningite do recém-nascido (NMEC) estabelecem infecções em ambientes extraintestinais de diferentes hospedeiros. Estudos recentes têm sugerido que isolados de *E. coli* de aves poderiam compartilhar o mesmo maquinário genético necessário para causar doença em seres humanos. Desta forma, os animais de produção poderiam atuar como reservatórios de estirpes potencialmente patogênicas para humanos e causar zoonose. Assim, o objetivo deste trabalho foi relacionar genes de APEC detectados em amostras de UPEC com sexo, idade e registros de infecção do trato urinário (ITU) de pacientes. Para isso, no presente estudo foram avaliados 559 isolados de *E. coli* provenientes de urocultura (UPEC) de pacientes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Foi realizada a análise estatística descritiva relativa dos 38 marcadores de virulência detectados em amostras de urocultura dos pacientes. Além disso, foram coletados dados clínicos (sexo, idade e diagnóstico clínico) dos prontuários dos 559 pacientes. Estas informações foram comparadas com a presença ou ausência de 38 genes associados à virulência e patogenicidade. Os resultados encontrados demonstram que foi verificada a presença dos 38 genes relacionados à virulência e patogenicidade de APEC em isolados de UPEC, sendo que o conjunto de genes associados a virulência encontrados com maior frequência foram os de adesão bacteriana, como o *crl* (94,45%) (528/559), *mat* (88,73%) (496/559), *fimC* (83,18%) (465/559), *ompA* (92,13%) (515/559) e *iutA* 94,10% (526/559). Ainda, a relação entre a presença dos genes com os dados clínicos dos pacientes, constataram diferença significativa para o gene *chuA* em relação à idade dos mesmos, sendo este mais prevalente em crianças (0-15 anos). Para a variável sexo, foi observada uma maior prevalência dos genes *crl*, *cvaC*, *afa/draB* em mulheres, ao passo que, o gene *hrlA* apresentou maior positividade em isolados de UPEC de homens. Além disso, os genes *cvaC*, *felA*, *fyuA*, *ireA* e *iss* foram estatisticamente mais prevalentes em pacientes com ITU. Contudo, no presente estudo, estes fatos não podem servir como evidência para se afirmar que cepas de APEC possuem potencial zoonótico, uma vez que estes marcadores, assim como os demais pesquisados, foram encontrados com prevalência muito similar também em isolados de jovens, adultos e idosos, em isolados de pacientes de ambos os sexos, e tanto em pacientes com ITU, como em isolados de pacientes sem ITU.

Palavras-chave: APEC, UPEC, zoonose, genes de virulência.

ABSTRACT

*Avian pathogenic Escherichia coli, uropathogenic Escherichia coli, and newborn meningitis-causing E. coli infect different hosts extra-intestinally. Recent studies indicated that poultry E. coli isolates could share the same genetic machinery required to cause disease in humans. Thus, the livestock could act as the reservoirs of potentially pathogenic strains for humans and cause zoonotic diseases. The aim of this study was to correlate APEC genes detected in UPEC samples with the age, gender and the presence of disease in patients. Clinical data like gender, age and diagnosis of 559 patients from Porto Alegre Clinical Hospital were collected. This data was compared with the presence or absence of 38 virulence associated genes detected in uroculture samples of these patients. Moreover, the prevalence of 38 virulence markers detected in uroculture samples of these 559 patients was found out. The results indicated the presence of 38 APEC virulence genes in UPEC isolates with the most prevalent virulence genes associated with bacterial adhesion, such as *crl* (94,45 %) (528/559), *mat* (88.73%) (496/559) and *fimC* (83.18%) (465/559). Besides, *ompA* (92.13%) (515/559), associated with serum resistance, and *iutA* 94, 10% (526/559), associated with iron acquisition systems, were also detected. Analysis of the correlation between the presence of these genes and the patients clinical data showed a significant difference for *chuA* with the age as being more prevalent in children (0-15 years). Considering the gender, a higher prevalence of *crl*, *cvaC*, *afa/draB* genes was observed in women, whereas *hrlA* gene showed a higher prevalence in UPEC isolates from men. Finally, *cvaC*, *felA*, *fyuA*, *ireA* and *iss* genes were statistically more prevalent in UTI patients than in patients without UTI. However, these results could not confirm that APEC strains have a zoonotic potential, since these virulence markers, as well as other studied ones, were found with similar prevalence in young, adult and elderly patients isolates, with the isolates of both gender patients, and with both UTIs and non-UTIs patient's isolates.*

Keywords: APEC, UPEC, zoonosis, virulence genes.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Frequência relativa (%) de genes relacionados à adesão de APEC detectados em isolados de UPEC (n=559).....	31
Figura 2 -	Frequência relativa (%) de genes relacionados à produção de toxinas de APEC detectados em isolados UPEC (n=559)	31
Figura 3 -	Frequência relativa (%) de genes relacionados à resistência sérica de APEC detectados em isolados de UPEC (n=559).....	32
Figura 4 -	Frequência relativa (%) de genes relacionados à invasão de APEC detectados em isolados de UPEC (n=559).....	32
Figura 5 -	Frequência relativa (%) de genes relacionados à aquisição de ferro de APEC detectados em isolados de UPEC (n=559).....	33
Figura 6 -	Frequência relativa (%) de genes relacionados a proteases e ilhas de patogenicidade de APEC detectados em isolados de UPEC (n=559).....	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Protocolos de <i>multiplex</i> -PCR, função e tamanho dos fragmentos dos 38 genes associados à virulência de APEC e pesquisados em UPEC	24
Tabela 2 -	Valor de <i>p</i> correspondente a análise entre a presença do gene de virulência e a idade do paciente (n=38 genes; n=425 pacientes).	35
Tabela 3 -	Valor de <i>p</i> correspondente a análise entre a presença do gene de virulência e o sexo do paciente (n=38 genes; n=433 pacientes)	37
Tabela 4 -	Valor de <i>p</i> correspondente a análise entre a presença do gene de virulência e registro de diagnóstico clínico de ITU (n=38 genes; n=433 pacientes)	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABPA	Associação Brasileira de Proteína Animal
APEC	<i>Escherichia coli</i> patogênica aviária
CDPA	Centro de Diagnóstico e Pesquisa em Patologia Aviária
DAEC	<i>Escherichia coli</i> difusamente aderente
DM	Diabetes mellitus
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DRCC	Doença respiratória crônica complicada
DTA	Doença transmitida por alimento
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EAEC	<i>Escherichia coli</i> enteroagregativa
EHEC	<i>Escherichia coli</i> entero-hemorrágica
EIEC	<i>Escherichia coli</i> enteroinvasiva
EPEC	<i>Escherichia coli</i> enteropatogênica
ETEC	<i>Escherichia coli</i> enterotoxigênica
ExPEC	<i>Escherichia coli</i> extra-intestinal
GEI	Ilha genômica
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HIV	Vírus da Imunodeficiência humana
ITU	Infecções do trato urinário
m-PCR	Reação Multiplex em cadeia pela Polimerase
NMEC	<i>Escherichia coli</i> associada à meningite do recém-nascido
OMP	Proteína de membrana externa
PAI	Ilha de patogenicidade
PAP	Pili associada à pielonefrite
SCI	Síndrome da cabeça inchada
SDV	Sonda vesical de demora
STEC	<i>Escherichia coli</i> produtora de toxina Shiga
UFC/ml	Unidades formadoras de colônia por mililitros
UPEC	<i>Escherichia coli</i> uropatogênica
VE TEC	<i>Escherichia coli</i> verotoxigênica

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	14
2.1	<i>Escherichia coli</i>	14
2.1.1	Características morfológicas e bioquímicas	14
2.1.2	Classificação	15
2.2	Patotipos de <i>E. coli</i>	16
2.2.1	<i>E. coli</i> uropatogênica (UPEC)	16
2.2.2	<i>E. coli</i> associada à meningite do recém-nascido (NMEC)	17
2.2.3	<i>E. coli</i> patogênica aviária (APEC)	17
2.3	<i>E. coli</i> e saúde pública	18
2.4	Patogenicidade e virulência em APEC e UPEC	19
2.4.1	Ilhas de patogenicidade e plasmídeos	19
2.4.2	Fatores de virulência	20
2.4.2.1	Adesinas.....	20
2.4.2.2	Sistemas de aquisição de ferro.....	21
2.4.2.3	Resistência ao sistema complemento.....	22
2.4.2.4	Produção de toxinas.....	22
2.4.2.5	Invasinas.....	23
3	MATERIAIS E MÉTODOS	24
3.1	Amostras bacterianas e local de estudo	24
3.2	Deteção de genes relacionados a virulência e patogenicidade nos isolados UPEC	24
3.3	Coleta de informações dos prontuários dos pacientes dos HCPA	27
3.4	Análise estatística	28
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
4.1	Frequência dos genes de APEC detectados em isolados de UPEC	29
4.2	Coleta de informações dos prontuários dos pacientes do HCPA	34
4.3	Associação dos 38 genes de virulência com as variáveis idade, sexo e diagnóstico dos pacientes	34
5	CONCLUSÕES	43
6	REFERÊNCIAS	44

APÊNDICE A - Sexo, idade, dados clínicos e diagnóstico especificados nos prontuários dos pacientes do HCPA (n=433)	48
ANEXO A - Protocolo n° 0215.0.001.00010 de aprovação prévia da comissão de ética em pesquisa do HCPA	69

1 INTRODUÇÃO

Escherichia coli (*E. coli*) é um bacilo gram-negativo, pertencente à família *Enterobacteriaceae*, exibe grande variedade genotípica. Isolados de *E. coli* podem ser categorizados em cepas comensais, as quais caracterizam-se por serem habitantes do trato intestinal de humanos e animais de sangue quente, e cepas patogênicas intestinais e extra-intestinais. Dentre as cepas de *E. coli* extra-intestinais (ExPEC), incluem-se *E. coli* uropatogênicas (UPEC), principal patógeno responsável por infecções do trato urinário de humanos, *E. coli* associada à meningite do recém-nascido (NMEC), e ainda, o subpatotipo *E. coli* patogênica aviária (APEC), agente causador da colibacilose aviária (TRABULSI & ALTERTHUM, 2015).

As infecções do trato urinário (ITU) são comuns e estão entre as doenças infecciosas mais frequentes na clínica médica, causando morbidade e mortalidade significativas, e conseqüentemente, gerando alto custo econômico na área da saúde humana. As infecções urinárias ocorrem, na sua maioria, devido a patógenos UPEC, os quais possuem múltiplos fatores de virulência, conferindo à bactéria habilidade de sobreviver e se desenvolver (TERLIZZI *et al.*, 2017).

Nas aves, a infecção por APEC produz manifestações localizadas ou sistêmicas, acarretando em notáveis prejuízos econômicos para avicultura industrial. A APEC enfrenta adaptações similares a UPEC quando estabelece infecção extra-intestinal, além de possuir perfil de genes de virulência semelhantes às cepas ExPEC de humanos (MITCHELL *et al.*, 2015). Tendo como base esta informação, diversos estudos têm sido realizados ao longo dos anos, os quais sugerem que a carne de frango poderia servir como reservatório ou veículo de genes de virulência para *E. coli* extra-intestinal humana UPEC e NMEC. Inclusive, há relatos de que o consumo de carne de frango contaminada com APEC estaria relacionado a quadros clínicos em humanos, sugerindo um potencial zoonótico destas cepas aviárias (RODRIGUEZ-SIEK *et al.*, 2005; EWERS *et al.*, 2007; JOHNSON *et al.*, 2007; ZHAO *et al.*, 2009; TIVENDALE *et al.*, 2010; JAKOBESSEN *et al.*, 2011; MITCHELL *et al.*, 2015).

A indústria avícola brasileira ocupa posição de destaque no mercado mundial, e mantém-se, desde 2004, na condição de maior exportadora de carne de frango do mundo, sendo responsável pela geração de empregos, renda e avanço econômico no país. Segundo a Associação Brasileira de Proteína Animal (ABPA), o Brasil consolidou-se nesse setor como terceiro maior produtor de frango, produzindo cerca de 12,9 milhões de toneladas de carne de frango durante o ano de 2016 (ABPA, 2017).

No Brasil, o consumo de carne de frango vem aumentando desde os anos 70, tornando-se a carne mais consumida pela população brasileira. No ano de 2016, o consumo de frango *per capita* no país atingiu 41,1kg (ABPA, 2017), consolidando-se, inclusive, como a proteína animal mais consumida pelas classes menos favorecidas economicamente, em função do baixo custo comparado às demais proteínas. Considerando a importância econômica e social acerca da carne de frango, afirmações que questionem a segurança deste alimento devem ser averiguadas e melhor estudadas.

Neste contexto, o objetivo do presente estudo foi avaliar a presença de genes de APEC em amostras de UPEC provenientes de urocultura, relacionando com a idade, sexo e, principalmente, com o diagnóstico clínico do paciente. As informações de dados dos prontuários dos pacientes obtidas serão, portanto, somadas aos dados já existentes sobre perfil de virulência das cepas UPEC. Além disso, esta pesquisa visa agregar informações a trabalhos previamente realizados no Centro de Diagnóstico e Pesquisa em Patologia Aviária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (CDPA-UFRGS), na linha de pesquisa com *E. coli*.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 *Escherichia coli*

O gênero *Escherichia* pertence à família *Enterobacteriaceae* e compreende as espécies *E. coli*, *E. adecarboxylata*, *E. blattae*, *E. fergusonii*, *E. hermannii* e *E. vulneris*. A bactéria *E. coli* foi descrita pela primeira vez por Theodor von Escherich, no ano de 1885, sendo denominada de *Bacterium coli commune*. Amplamente distribuída no ambiente e no trato intestinal de humanos e animais de sangue quente, este microrganismo foi considerado não patogênico durante muito tempo, até alguns sorogrupos serem associados com patologias no homem e em animais (FERREIRA & KNÖBL, 2000). Segundo Jang e colaboradores (2017), em 1997 foi descrita a primeira análise de sequência do genoma da *E. coli*, e desde então, mais de 4.800 genomas desse microrganismo foram sequenciados.

A *E. coli* pertence ao grupo de coliformes fecais, e é considerada um indicador higiênico-sanitário no controle da qualidade de água e alimentos. Vários fatores contribuem para sua disseminação no meio ambiente, pois é excretada nas fezes e pode sobreviver nas partículas fecais por semanas ou meses, porém seu habitat natural é o trato intestinal. Além disso, esse microrganismo tem habilidade de crescer rapidamente e é capaz de utilizar uma grande variedade de elementos como nutrientes (ANDRADE, 2005).

2.1.1 Características morfológicas e bioquímicas

Trata-se de um bastonete curto, de coloração gram-negativa, não esporulado, cujo tamanho varia de 1,1 a 1,5 μm por 2 a 6 μm . Caracteriza-se como um microrganismo anaeróbio facultativo, por possuir metabolismo respiratório e fermentativo, compondo-se na sua maioria por amostras móveis, devido à existência de flagelos peritríquios. Sua temperatura de crescimento pode variar de 18 a 44°C, sendo 37°C a temperatura ideal. Quanto ao aspecto de suas colônias, as lisas são convexas e brilhantes, apresentando bordas regulares, enquanto que as rugosas evidenciam um aspecto grosseiro, com contornos irregulares (FERREIRA & KNÖBL, 2000).

A produção de ácido e gás ocorre após a fermentação da manose, manitol, maltose, glicose, xilose, glicerol, ramanose, sorbitol e arabinose, enquanto que a fermentação de adonitol, sacarose, salicina, ornitina, dulticol, arginina e rafinose é variável. Embora a maioria das amostras seja capaz de fermentar a lactose, algumas apresentam fermentação tardia. Em relação às provas de motilidade, de lisina e de produção de indol, todas são positivas, enquanto

que as provas de oxidase, utilização de citrato, hidrólise da ureia, liquefação de gelatina e produção de H₂S (sulfeto de hidrogênio) são negativas. Além disso, a *E. coli* produz reação de Voges-Proskauer negativa e de vermelho de metila positiva (BARNES *et al.*, 2008).

2.1.2 Classificação

Os sorotipos de *E. coli* são classificados de acordo com o esquema proposto por Kauffmann em 1947, cuja identificação sorológica fundamenta-se em seus principais antígenos de superfície: antígenos O (somáticos), antígenos H (flagelares), antígenos K (capsulares) e antígenos F (fimbriais). As tipificações sorológicas baseiam-se principalmente nos antígenos O e H, os quais determinam o sorogrupo e sorotipo, respectivamente (BARNES *et al.*, 2008).

O antígeno somático “O” é um lipopolissacarídeo (LPS) termorresistente que corresponde a um componente da parede celular das bactérias gram-negativas. O LPS divide-se em antígeno somático, lipídeo A e Core. O antígeno somático é uma cadeia de polissacarídeo, que se projeta para o espaço extracelular, sendo de composição variável. Este garante às bactérias de mesma espécie a existência de vários sorogrupos. Enquanto o lipídeo A é caracterizado como uma endotoxina atuante na ativação de macrófagos e na liberação de mediadores inflamatórios, o Core representa uma região da parede composta por oligossacarídeos, capazes de ligarem o lipídeo A ao antígeno somático. Para a identificação do antígeno O, são realizadas provas de aglutinação com antissoros padrões (BARCELOS, 2005).

Os antígenos H correspondem a moléculas de natureza proteica e não são comumente utilizados na identificação antigênica das amostras, em virtude da presença do flagelo não ser associada à patogenicidade de *E. coli* (FERREIRA & KNÖBL, 2000). O antígeno fimbrial também é de natureza proteica e recobre a superfície bacteriana, sendo capaz de aderir-se ao tecido do hospedeiro. Por esse fato, pode ser denominado de adesina, pili ou fímbria (QUINN *et al.*, 2005). O antígeno K é um ácido polimérico que contém 2% de açúcares reduzidos. O antígeno capsular encontra-se na superfície da célula, e sua presença está relacionada à resistência da bactéria aos efeitos bactericidas provocados pelo sistema imune do hospedeiro), sendo associado à virulência do microrganismo (FERREIRA & KNÖBL, 2000). Assim, o antígeno K pode ser subdividido em L, A e B, sendo sua identificação geralmente realizada através de testes de aglutinação, com títulos variando entre 1:1.000 e 1:4.000 (BARNES *et al.*, 2008).

2.2 Patotipos de *E. coli*

A maioria dos isolados de *E. coli* pertence à microbiota intestinal de animais e humanos, porém em indivíduos imunossuprimidos ou quando a bactéria ultrapassa a barreira gastrointestinal, algumas cepas são capazes de produzir doenças. A *E. coli* patogênica apresenta duas categorias: os patotipos que causam patologias intestinais e àqueles que geram doenças extra-intestinais. Os patotipos patogênicos de *E. coli* consistem na sua maioria em cepas que causam diarreia e são classificados como *E. coli* enteropatogênica (EPEC), *E. coli* enterotoxigênica (ETEC), *E. coli* enteroinvasiva (EIEC), *E. coli* entero-hemorrágica (EHEC), *E. coli* difusamente aderente (DAEC) e *E. coli* enteroagregativa (EAEC) (CROXEN & FINLAY, 2009).

Além daqueles causadores de diarreia, há outros isolados importantes de serem destacados como causadores de doenças, como *E. coli* verotoxigênica (VETEC), *E. coli* produtora de toxina Shiga (STEC) e ExPEC. Conforme Stromberg e colaboradores (2017), as cepas ExPEC ocasionam várias infecções fora do trato intestinal de animais e humanos. Baseado no hospedeiro e local de contaminação, as diferentes cepas ExPEC são subclassificadas em patotipos UPEC, causador de ITU em humanos, NMEC, associado à meningite do recém-nascido, e APEC, que é responsável por causar doenças extra-intestinais em aves, como infecções respiratórias e sistêmicas (KAPER *et al.*, 2004; BÉLANGER *et al.*, 2011).

2.2.1 *E. coli* uropatogênica (UPEC)

A ITU pode ser causada por diversas bactérias, sendo *E. coli* o agente mais comumente encontrado, provocando infecções neste sítio do organismo. O subpatotipo UPEC é responsável por causar cistite e pielonefrite aguda em seres humanos (KAPER *et al.*, 2004), e dispõe de diversos fatores genéticos de virulência, os quais contribuem para a sua patogenicidade, bem como para o estabelecimento de infecção. Estima-se que 40% das mulheres desenvolvam, pelo menos, uma ITU durante toda a sua vida, sendo que 11% das mulheres com mais de 18 anos têm um episódio de ITU por ano (TERLIZZI *et al.*, 2017).

A infecção do trato urinário refere-se à presença de bactérias na cultura de urina (geralmente $>10^5$ /mL). Neste contexto, ITUs sintomáticas são classificadas em ordem de gravidade como síndrome de *urosepsis*, pielonefrite (ou ITU superior, com infecção no rim) e cistite (ou ITU inferior, com bactérias na vesícula urinária). Clinicamente, a classificação abrange casos simples ou complicados, dependendo da presença de anormalidades urológicas

ou estruturais do trato urinário. A cistite bacteriana pode ocorrer tanto em mulheres como em homens e pode se tornar recorrente. Além disso, três ou mais infecções do trato urinário dentro de 12 meses ou duas ou mais recorrências dentro de 6 meses definem a ITU recorrente, sendo que, na maioria dos casos, a mesma espécie bacteriana é responsável pelas recidivas (TERLIZZI *et al.*, 2017).

2.2.2 *E. coli* associada à meningite do recém-nascido (NMEC)

A NMEC é a causa mais comum causadora de meningite neonatal por bactéria gram-negativa, podendo gerar índices de mortalidade de 40%, além de resultar em graves sequelas neurológicas em crianças sobreviventes. Este patotipo é representado apenas por um número limitado de sorogrupos O, sendo 80% das cepas do antígeno capsular K1. Enquanto as cepas de *E. coli* patogênicas intestinais e urinárias são facilmente transmitidas por fezes ou urina, a infecção do sistema nervoso central (SNC) não ocorre com a mesma simplicidade. A NMEC é disseminada por via hematogênica, sendo que os níveis de bacteremia correlacionam com o estabelecimento da infecção nos recém-nascidos (KAPER *et al.*, 2004).

2.2.3 *E. coli* patogênica aviária (APEC)

A *E. coli* patogênica aviária coloniza o trato intestinal das aves logo após o seu nascimento, e está associada a diversas doenças, principalmente extra-intestinais. No trato digestivo das aves, o agente pode ser encontrado em concentrações acima de 10^6 unidades formadoras de colônia (UFC) por grama de fezes, sendo que cerca de 10 a 20% dessas amostras são potencialmente patogênicas. Há uma excreção contínua de cepas dotadas de fatores de virulência através das fezes, permanecendo nas criações por longos períodos, e contaminando ração e água que servirão como fonte de infecção para outras aves. Além disso, roedores e aves silvestres também podem atuar como disseminadores da bactéria (FERREIRA & KNOBL, 2000).

A colibacilose aviária refere-se a qualquer doença localizada ou sistêmica causada por APEC, e corresponde a uma das principais doenças da avicultura moderna, sendo responsável por grandes perdas econômicas devido a condenações e perdas na produção relacionadas a quadros como: pneumonia, pleuropneumonia, peritonite, pericardite, aerossaculite, celulite, coligranuloma, onfalite, salpingite, ooforite, síndrome da cabeça inchada (SCI), panofthalmia, osteomielite, sinovite, doença respiratória crônica complicada (DRCC) e colisepticemia (FERREIRA & KNÖBL, 2000).

A colisepticemia é uma doença sistêmica comum causada por cepas APEC. A infecção inicia-se no trato respiratório superior, onde geralmente ocorre após à infecção primária causada por diferentes agentes, como o vírus da Doença de Newcastle, vírus da Bronquite Infecciosa ou pela bactéria do gênero *Mycoplasma*. Além disso, é frequentemente associada a doenças imunossupressoras como a doença de Gumboro em frangos ou enterite hemorrágica em perus, sendo ainda relacionada a aves jovens imunocomprometidas (POULTRY SITE, 2017).

2.3 *E. coli* e saúde pública

Conforme Russo e Johnson (2000), as cepas de *E. coli* de relevância para os seres humanos podem ser classificadas, com base em critérios genéticos e clínicos, em 3 grupos principais: cepas comensais, cepas intestinais patogênicas (entéricas ou diarreicogênicas) e estirpes patogênicas extra-intestinais. As infecções de ExPEC são de extrema relevância para a saúde humana, sendo a maior causa de perdas econômicas na indústria avícola. Os custos anuais associados a infecções de ExPEC nos humanos e aves comerciais nos Estados Unidos (EUA) são estimados em quatro bilhões de dólares (RUSSO & JOHNSON, 2000).

A *E. coli* é um dos principais agentes relacionados a toxi-infecções alimentares em humanos. A maioria das APEC são tipos clonais patogênicos apenas para aves e representam um baixo risco de doença para humanos ou outros animais (BARNES *et al.*, 2008). No entanto, o sorogrupo O157:H7 de *E. coli* é um importante patógeno enterro-hemorrágico responsável por toxi-infecções alimentares em humanos, e decorrente do consumo de alimentos de origem animal contaminados, principalmente em países desenvolvidos. Nos países em desenvolvimento, ele torna-se mais frequentemente associado a quadros clínicos de gastroenterite em crianças recém-nascidas, fator responsável por milhares de óbitos (FERREIRA & KNOBL, 2000).

As cepas de ExPEC podem colonizar o trato intestinal de animais e humanos, semelhante a *E. coli* comensais não patogênicas, no entanto, elas dispõem de fatores de virulência que lhes permitem causar doenças em sítios extra-intestinais. Além do intestino de aves, os aviários também servem de reservatório para as cepas APEC, persistindo por muito meses no ambiente. Estudos moleculares documentam que na carne de frango, bem como, no intestino de aves saudáveis, há cepas de ExPEC similares geneticamente àquelas que causam doenças em humanos, sendo atrelados a fonte de cepas causadoras de infecções extra-intestinais em humanos (STROMBERG *et al.*, 2017).

A contaminação fecal das carcaças de aves no abate e possível ruptura do sistema digestivo durante o processamento tem sido atrelada a uma fonte importante de contaminação da carne com ExPEC (EWERS *et al.*, 2009; JOHNSON *et al.*, 2009). Alguns estudos sugerem que tais organismos podem ser transmitidos aos seres humanos através do consumo de carne contaminada, contaminação cruzada de produtos não cárneos durante a preparação de alimentos ou contato direto de humanos e animais (BÉLANGER *et al.*, 2011).

A semelhança genética entre os patótipos de APEC e ExPEC associadas a infecções do trato urinário (UPEC) e meningite do recém-nascido (NMEC) estimula o desenvolvimento de numerosos trabalhos de pesquisa que comparam fatores de virulência e expressão de genes específicos (EWERS *et al.*, 2007). Atualmente, os estudos com APEC e UPEC são direcionados para o desenvolvimento de estratégias de diagnóstico como técnicas de *multiplex-PCR*, que objetivam identificar genes que possam caracterizar amostras APEC, UPEC, NMEC e *E. coli* comensais aviárias, e que sejam capazes de diferenciá-las umas das outras, afim de avaliar o potencial risco zoonótico das cepas de APEC para humanos (TEJKOWSKI, 2013).

2.4 Patogenicidade e virulência em APEC e UPEC

2.4.1 Ilhas de patogenicidade e plasmídeos

O genoma de um patógeno bacteriano divide-se em dois segmentos distintos, sendo composto por uma porção conservada, denominada “*core*”, que contém uma quantidade homogênea de sequências de C+G em cada espécie, e é responsável por apresentar genes relacionados as informações celulares essenciais e, ainda, formado por um *pool* de genes “flexíveis”, localizados em regiões cromossômicas variáveis, que contém C+G diferente do *core*, podendo conter elementos genéticos móveis, como sequências de inserção, transposons, integrons, plasmídeos, profagos, e ilhas genômicas (GEIs), que quando codificam fatores de virulência podem ser chamadas de ilhas de patogenicidade (PAIs). Assim, esses genes tem a função de codificar características vantajosas aos microrganismos patogênicos (GAL-MOR & FINLAY, 2006).

Por sua vez, as PAIs são elementos genéticos móveis definidos como regiões do DNA relativamente grandes, variando entre 10.000 e 200.000 pares de bases (pb), que apresentam características próprias e codificam os mais variados fatores de virulência. A transferência horizontal de DNA por bacteriófagos, transposons, plasmídeos ou PAIs, é responsável pela intensa variabilidade genética entre os microrganismos, permitindo a aquisição ou perda de

genes de virulência, conferindo elevada capacidade adaptativa aos mesmos (YAMADA-OGATTA *et al.*, 2015).

Nas PAIs de espécies patogênicas para humanos, podem ser encontrados ainda genes relacionados com fatores de aderência (adesinas e fimbrias), mecanismos de captação de elementos essenciais (sistemas de captação de ferro), além de toxinas como as hemolisinas. Em UPEC já foram descritas oito diferentes PAIs associadas à virulência. Assim como as PAIs, os plasmídeos também são elementos genéticos móveis, capazes de atribuir uma variedade genética às bactérias, porém são elementos extracromossomais. Os plasmídeos ColV e ColBM ocorrem com maior frequência em ExPEC, quando comparados com isolados comensais (YAMADA-OGATTA *et al.*, 2015). Rodriguez-Siek e colaboradores (2005) demonstraram que isolados de *E. coli* obtidos de humanos com ITU e aves com colibacilose apresentavam sobreposição de sorogrupos, grupos filogenéticos importantes, bem como, genótipos de virulência como sequências associadas ao DNA plasmidial, adesão, aquisição de ferro e sequências relacionadas a protectinas e toxinas.

2.4.2 Fatores de virulência

Linhagens patogênicas de *E. coli* possuem propriedades que as permitem evadir as defesas do hospedeiro no intestino e estabelecer infecções em nichos extra-intestinais (JOHNSON, 1991). Essas propriedades são codificadas por genes adquiridos por transferência horizontal, mediados por elementos genéticos móveis como GEIs, plasmídeos, bacteriófagos, sequências de inserções e cromossomos (TRABULSI & ALTERTHUM, 2015).

A APEC e ExPEC humana apresentam desafios similares para causar infecções em diferentes locais do organismo, sendo assim, compartilham de propriedades de virulência semelhantes (RODRIGUEZ-SIEK *et al.*, 2005). Os fatores de virulência expressos pelas estirpes de APEC incluem adesinas, toxinas, sistemas de aquisição de ferro, resistência sérica, entre outros (NAKAZATO *et al.*, 2009).

2.4.2.1 Adesinas

As adesinas tem a função de adesão bacteriana ao tecido epitelial, representando um fator de extrema importância para o estabelecimento de infecção por *E. coli*, pois permite a ligação e manutenção bacteriana ao epitélio do hospedeiro (NAKAZATO *et al.*, 2009).

As Alfa adesinas são produzidas por muitas *E. coli* diarreicogênicas e uropatogênicas descritas como adesinas fimbriais. As adesinas de *E. coli* patogênicas também incluem

proteínas de membrana externa, como intiminas da UPEC e EHEC, ou outras proteínas não fimbriais (KAPER *et al.*, 2004).

A fímbria do tipo 1 associa-se à adesão e colonização inicial ao trato respiratório superior, sendo a fímbria *fimH* pertencente a este grupo, enquanto que a adesina fimbrial Pap (pili associada à pielonefrite) relaciona-se com a colonização da bactéria ao trato urinário em pielonefrite aguda não complicada (NAKAZATO *et al.*, 2009). A adesina fimbrial P foi primeiramente associada a infecções no trato urinário humano e, posteriormente, Achtman e colaboradores (1883) também as relacionou a estirpes APEC.

As fímbrias Curli são apêndices finos encontrados nas superfícies das células de *Salmonella* spp. e *E. coli*, responsáveis pela sobrevivência em ambiente externo através da sua ligação a proteínas de matriz extracelular. Elas são melhores expressas em temperatura de 26°C, sendo os genes responsáveis por sua expressão codificados por dois operons: *csgBAC* e *csgDEGF*, sendo este último regulado por fatores ambientais como temperatura, osmolaridade e pH (NAKAZATO *et al.*, 2009).

Outras adesinas são expressas em linhagens de APEC como a adesina afimbrial hemaglutinina sensível à temperatura (TSH), que apresenta atividade hemaglutinante em eritrócitos de galinhas, sendo ativada em temperaturas próximas a 26°C e inativada a 42°C. Possui a função de autotransporte de serina-protease e contém duas subunidades, apresentando atividade proteolítica e de adesão (BARNES *et al.*, 2008). A TSH é codificada pelo gene *tsh*, encontrado entre 25 e 50% das cepas de APEC isoladas a partir de galinhas com septicemia e SCI, respectivamente, e em apenas 6% das cepas comensais (NAKAZATO *et al.*, 2009).

Isolados UPEC exibem vários fatores de virulência associados à colonização e persistência da bactéria no trato urinário. Dessa forma, as cepas que causam cistite geralmente produzem, pelo menos, um fator de adesão que contribui para a virulência, promovendo a colonização, invasão e replicação dentro das células epiteliais do trato urinário (TIBA *et al.*, 2008).

2.4.2.2 Sistemas de aquisição de ferro

Linhagens de APEC são capazes de sobreviver em ambientes com baixa disponibilidade de ferro, principalmente no interior do hospedeiro, devido à expressão de sistemas de aquisição de ferro. Esses mecanismos de aquisição de ferro incluem a produção de sideróforos que agem como quelantes de íons no hospedeiro, conhecidos por fenolate e hidroxamate. A aerobactina, codificada por um plasmídeo, faz parte da classe de sideróforos hidroxamate. Outros sideróforos como o Yersiniabactin também já foram relatados para estirpes de *E. coli*. Entre

estirpes APEC, os sistemas de aquisição de ferro são codificados por genes plasmidiais ou por PAIs, diferentemente das cepas de *E. coli* não patogênicas, que não expressam esse sistema de captação de ferro (NAKAZATO *et al.*, 2009).

O operon *sit* foi primeiramente descrito em um isolado de *Salmonella* Typhimurium, e mais recentemente, foi identificado também em APEC. Esse operon codifica um sistema de transporte ABC que está envolvido ao metabolismo de ferro e manganês, bem como, à resistência ao peróxido de hidrogênio (BARNES *et al.*, 2008).

2.4.2.3 Resistência ao sistema complemento

A resistência bacteriana ao complemento é mediada por estruturas de superfície bacterianas como LPS, cápsula, colicina ColV e proteínas da membrana externa (OMPs), como *Trat*, *Iss* e *OmpA*, que estão associados à patogenicidade de APEC (BARNES *et al.*, 2008).

Algumas estirpes de *E. coli* possuem cápsula de ácido N-acetil murâmico na superfície celular que interage com a via clássica do complemento conferindo resistência imune à bactéria. O antígeno capsular K1 é frequentemente associado a sorogrupos de APEC O1, O2 e não tipificáveis, sendo também relacionado à resistência ao complemento (NAKAZATO *et al.*, 2009). Cepas APEC expressando cápsula K1 foram mais resistentes aos efeitos bactericidas do soro que as cepas de APEC que expressaram outros antígenos K (POURBAKHSI *et al.*, 1997).

As colicinas são proteínas expressas por *E. coli* que tem função de inibir o crescimento de bactérias de outra ou mesma espécie. Elas são formadas por duas subunidades, uma que provoca lesões de células bacterianas e outras que protegem a bactéria contra suas próprias colicinas. Essas proteínas podem ser codificadas por genes localizados em plasmídeos, e por isso, são frequentemente chamadas de plasmídeos Col. O gene *iss* (sobrevivência ao soro aumentada) é associado ao plasmídeo ColV, e ocorre em menor frequência em estirpes comensais (NAKAZATO *et al.*, 2009). A habilidade de APEC em resistir aos efeitos dos macrófagos e heterófilos torna-se essencial para o sucesso da infecção, e esse efeito está relacionado à resistência ao complemento, assim, a maioria das linhagens de APEC possui plasmídeo colicina V (BARNES *et al.*, 2008).

2.4.2.4 Produção de toxinas

Linhagens de APEC tendem a ser menos toxigênicas que as linhagens de *E. coli* de mamíferos. Porém, alguns isolados APEC são capazes de produzir toxinas como temperatura lábil (LT), temperatura estável (ST), enterotoxinas, e verotoxinas, conhecidas como toxina Shiga. As toxinas *Vat* e autotransportadora secretada (*Sat*) foram inicialmente caracterizadas

pela sua capacidade de induzir uma variedade de efeitos citopáticos em células hospedeiras alvo, incluindo vacuolização e tumefação. O gene *vat*, por exemplo, codifica uma toxina autotransportadora que induz formação de vacúolos, comumente identificado em linhagens de APEC e UPEC patogênicas (BARNES *et al.*, 2008). Embora o papel do *Vat* na patogênese da ITU não esteja completamente elucidado, esta toxina demonstrou aumentar a virulência de linhagens de APEC em modelos de infecções respiratórias e quadros de celulite em frangos de corte. Por outro lado, a expressão de *Sat* por um isolado de UPEC CFT073, demonstrou induzir danos nos rins em um sistema modelo de ITU em rato (WILES *et al.*, 2008).

2.4.2.5 Invasinas

O gene *ibeA* age na invasão das células do endotélio microvascular cerebral por NMEC. Esse gene é significativamente associado com estirpes de APEC (cerca de 14 a 20%) do que em cepas comensais, indicando que o mesmo atua como atributo de virulência para APEC (BARNES *et al.*, 2008).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Amostras bacterianas e local de estudo

No presente estudo foram avaliados 559 isolados de *E. coli* provenientes de urocultura (UPEC) de pacientes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), os quais compareceram ao local por motivo de consulta ou internação. Os microrganismos foram isolados entre os anos de 2012 a 2014 no Laboratório de Microbiologia do HCPA. Posteriormente, uma alíquota de cada amostra foi cedida ao CDPA, onde foi estocada a -80°C em tubos tipo *ependorf* contendo 700 μL de caldo infusão - cérebro - coração (*brain heart infusion agar* – BHI) (Oxoid, Inglaterra) e 300 μL de glicerol.

3.2 Detecção de genes relacionados a virulência e patogenicidade nos isolados UPEC

Nesta etapa do estudo realizou-se a pesquisa de 38 genes relacionados à virulência e patogenicidade comumente descritos em APEC. A investigação deste conjunto de genes nos isolados de UPEC foi realizada previamente em ensaios conduzidos no CDPA. Brevemente, para os genes *felA*, *iutA* e *cvaC* foi utilizado o protocolo de *multiplex*-PCR estabelecido por Rocha (2008). Para os genes *fimH* e *papG*, o protocolo de detecção deu-se através de um *multiplex*-PCR desenvolvido por Tonini (2018 - dados não publicados). Para os 33 genes restantes foram realizados quatro protocolos de *multiplex*-PCR conforme proposto por Ewers e colaboradores (2007). Na Tabela 1, constam as fontes dos protocolos de *multiplex*-PCR, função e o tamanho dos fragmentos dos 38 genes.

Tabela 1 – Protocolos de *multiplex*-PCR, função e tamanho dos fragmentos dos 38 genes associados à virulência de APEC e pesquisados em UPEC.

<i>Multiplex</i> -PCR	Genes	Função	(continua) <i>Amplicon</i> (pb)
Multiplex 1 Ewers <i>et al.</i> , (2001)	<i>kpsMT II</i>	Antígeno capsular do grupo <i>II</i>	280
	<i>hlyA</i>	Hemolisina A	350
	<i>pic</i>	Protease Serina Autotransportadora	409

Tabela 1 – Protocolos de *multiplex*-PCR, função e tamanho dos fragmentos dos 38 genes associados à virulência de APEC e pesquisados em UPEC.

<i>Multiplex</i> -PCR	Genes	Função	(continuação) <i>Amplicon</i> (pb)
	<i>fimC</i>	Fímbria tipo 1 (Adesina D-Manose-Específica)	477
	<i>hra</i>	Aglutinina resistente ao calor	537
	<i>iha</i>	Gene homólogo ferro regulado	609
	<i>neuC</i>	Polissacarídeo capsular K1	676
	<i>afa/draB</i>	Adesina afimbrial/ adesina antígeno específica	810
	<i>malX = Rpai</i>	Ilha de patogenicidade associada ao marcador CFTO73	922
	<i>sfa/focC</i>	Fímbria S operon - ácido siálico específico - e fimbrias F1CD	1242
Multiplex 2 Ewers <i>et al.</i> , (2001)	<i>chuA</i>	Gene da proteína Heme (transporte) da EHEC	278
	<i>ibeA</i>	Proteína de invasão do endotélio cerebral de <i>E. coli</i>	342
	<i>traT</i>	Proteína de transferência	430
	<i>sitD chr</i>	Gene do sistema de transporte de ferro da <i>Salmonella spp.</i>	554
	<i>gimB</i>	Ilha genética associada a meningite neonatal	736
	<i>ironA</i>	Catecolatos sideróforos	847
	<i>ompA</i>	Proteína da membrana externa	919
	<i>SitD ep.</i>	Gene do sistema de transporte de ferro da <i>Salmonella spp.</i>	1052

Tabela 1 – Protocolos de *multiplex*-PCR, função e tamanho dos fragmentos dos 38 genes associados à virulência de APEC e pesquisados em UPEC.

<i>Multiplex</i> -PCR	Genes	Função	(continuação) <i>Amplicon</i> (pb)
Multiplex 3 Ewers <i>et al.</i> , (2001)	<i>astA</i>	EAST1 (Citotoxina termoestável associado a <i>E. coli</i> enteroagregativa)	116
	<i>iss</i>	Aumento da sobrevivência sérica	309
	<i>irp2</i>	Aerobactina	413
	<i>papC</i>	Pilus associado com pielonefrite	501
	<i>cvi/cva</i>	Gene estrutural do operon do plasmídeo ColV	598
	<i>iucD</i>	Aerobactina (Síntese)	714
	<i>tsh</i>	Proteína Tsh - Hemaglutinina sensível a temperatura	824
	<i>vat</i>	Toxina autotransportadora que induz formação de Vacúolos	981
Multiplex 4 Ewers <i>et al.</i> , (2001)	<i>crl</i>	Fímbria “curli” (regulador)	270
	<i>ireA</i>	Elemento ferro-responsivo	384
	<i>cnf1/2</i>	Fator necrosante citotóxico	446
	<i>tia</i>	Invasão de Locus toxigênicos	512
	<i>sat</i>	Toxina autotransportadora secretada	667
	<i>fyuA</i>	Aerobactina	774
	<i>mat</i>	Fímbrias associadas a meningite e regulação de temperatura	889

Tabela 1 – Protocolos de *multiplex*-PCR, função e tamanho dos fragmentos dos 38 genes associados à virulência de APEC e pesquisados em UPEC.

<i>Multiplex</i> -PCR	Genes	Função	(conclusão) <i>Amplicon</i> (pb)
Multiplex 5 Rocha (2008)	<i>felA</i>	Codificadora da fímbria 11	270
	<i>iutA</i>	Presença de aerobactina: captação e transporte de ferro	300
	<i>cvaC</i>	Produção de colicina	680
Multiplex 6 Tonini (2018 - dados não publicados)	<i>papG</i>	Fímbria P ou F 11	508
	<i>fimH</i>	Fímbria do tipo 1	1070

3.3 Coleta de informações dos prontuários dos pacientes do HCPA

Visando relacionar a presença/ausência dos 38 genes de APEC nos isolados UPEC com os dados clínicos do prontuário do paciente, foi realizado um estudo epidemiológico retrospectivo, a partir da consulta de fichas eletrônicas do HCPA. A coleta dos dados foi realizada durante os meses de julho a agosto de 2017, sendo analisados 559 prontuários. O rastreamento destas fichas deu-se a partir do número de identificação de cada isolado UPEC correspondente.

As variáveis contidas nos prontuários referiam-se tanto ao paciente (sexo, idade, cor, motivo do comparecimento ao hospital, quantificação de leucócitos, diagnóstico clínico, se fazia ou não hemodiálise, se o atendimento foi ambulatorial ou internação, além de presença/ausência de diabetes, febre, hipertensão e pielonefrite), quanto a *E. coli* isolada no exame de urocultura (UFC/mL na urina e perfil de suscetibilidade a antibióticos comumente empregados na rotina médica do hospital). Para o presente estudo, optou-se por utilizar somente as variáveis sexo, idade e registro de diagnóstico do paciente. Desta forma, 433 prontuários foram selecionados para este estudo.

De modo geral, pôde-se observar que dos 559 isolados de UPEC, 284 referiram-se a pacientes com registro de ITU. Neste grupo estavam incluídas pessoas que, conforme descrito nos prontuários, apresentavam diagnóstico de cistite, pielonefrite, nefrite ou simplesmente ITU.

Para outros 149 isolados, não se evidenciou qualquer informação nas fichas dos pacientes que remetesse a ITU, sendo o motivo da internação/consulta relacionado a outras causas. Cabe ressaltar que, as informações de 126 pacientes foram excluídas do estudo, uma vez que o diagnóstico ou motivo da internação/consulta não foram especificados, ou não se conseguiu ter acesso ao prontuário digital. Ao final, trabalhou-se com os dados de 433 pacientes, conforme descrito no Apêndice A.

As coletas de todas as informações dos prontuários foram realizadas mediante aprovação prévia da comissão de ética em pesquisa do HCPA sob protocolo n° 0215.0.001.00010 (Anexo A).

3.4 Análise estatística

A análise de estatística descritiva foi empregada para a determinação da frequência relativa (%) de isolados de UPEC para os genes pesquisados. A associação entre o perfil genético dos microrganismos com o sexo, idade e diagnóstico do paciente foi realizada através do teste Qui-quadrado. O nível de significância adotado para todas as análises foi de 5%, sendo utilizado o *software* JMP SAS (Institute Inc.® versão 10.0).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados foram divididos em três tópicos: o primeiro consiste na descrição da frequência dos genes de APEC nos isolados UPEC; no segundo, constam os dados referentes aos prontuários dos pacientes do HCPA e; no terceiro estão elucidadas as associações realizadas entre a presença/ausência dos genes com as variáveis sexo, idade e registro de diagnóstico do paciente.

4.1 Frequência dos genes de APEC detectados em isolados de UPEC

No que tange à análise de frequência dos genes APEC detectados em isolados UPEC, o conjunto de genes associados a virulência encontrados com maior frequência foram os de adesão bacteriana, como o *crl* (94,45%) (528/559), *mat* (88,73%) (496/559) e *fimC* (83,18%) (465/559), os quais são fímbrias da superfície da bactéria; o que pode justificar a sua maior frequência, pois as fímbrias são as principais estruturas responsáveis pela adesão do microrganismo no início da infecção (YAMADA-OGATTA *et al.*, 2015). Da mesma forma, EWERS e colaboradores (2007) relataram na sua pesquisa que o gene *crl* foi detectado na maioria dos isolados UPEC, atingindo 97% das amostras. Inversamente, a frequência do gene *fimH* (42,40%) (237/559) neste estudo está de acordo com outras pesquisas em que o gene atingiu a frequência de 92%, 99% e 100% das amostras UPEC, respectivamente (RODRIGUEZ-SIEK *et al.*, 2005; ZHAO *et al.*, 2009; MITCHELL *et al.*, 2015).

Outros genes como *papG* (63,15%) (353/559), *felA* (21,11%) (118/559), *papC* (62,08%) (347/559), *iha* (29,87%) (167/559), *hra* (58,50%) (327/559), *afa/draB* (20,93%) (117/559) e *sfa/focC* (20,57%) (115/559), também responsáveis pela função de adesão, apresentaram frequências variando entre 20% a 64%, sendo que nas amostras UPEC da pesquisa de Mitchell e colaboradores (2015), os genes *papG*, e *sfa/focC* apresentaram frequências de 10% e 3% e *hra* e *papC* apresentaram frequências de 40% e 43%.

Genes responsáveis pela resistência sérica, como *kpsMT II* (83,72%) (468/559) e *ompA* (92,13%) (515/559) também apresentaram alta frequência neste estudo, corroborando com os resultados obtidos por Ewers e colaboradores (2007), no qual o gene *ompA* atingiu 92,4% dos isolados. Ademais, o gene *iutA*, responsável pela aquisição de ferro, neste estudo apresentou frequência de 94,10% (526/559), assim como, nas pesquisas de Zhao e colaboradores (2009) e Mitchell e colaboradores (2015), em que o gene foi detectado em 83% e 93% das amostras UPEC, respectivamente.

No presente estudo, genes associados à função de toxinas como *cnf1/2* (290/559), *sat* (305/559), *hlyA* (327/559) e *vat* (260/559) abrangeram frequências de 51,88%, 54,56%, 39,18% e 46,51%, respectivamente, sendo que na pesquisa de Ewers e colaboradores (2007), o gene *sat* foi detectado em 21,2% dos isolados UPEC, e o *vat* em 54,5%. Ademais, os genes responsáveis pela função de resistência sérica neste estudo, como *neuC* (189/559), *traT* (348/559), *cvi/cva* (273/559), *iss* (212/559) e *cvaC* (154/559) atingiram frequências de 33,81%, 62,25%, 48,84%, 37,92% e 27,55%, respectivamente, enquanto Zhao e colaboradores (2009) detectaram *cvaC* (13%), *iss* (53%) e *traT* (75%) nos isolados UPEC de seu estudo. Ainda, o gene *tia* (240/559), apresentou a maior frequência dos genes responsáveis pela função de invasão às células, atingindo 42,93% das amostras UPEC, sendo que no estudo de Ewers e colaboradores (2007) foi detectado em 31,80% dos isolados UPEC.

Os genes *fyuA* (372/559), *SitD ep* (117/559), *ironA* (195/559), *chuA* (389/559), *sitD chr* (342/559), *iucD* (325/559) e *irp2* (373/559), relacionados à aquisição de ferro, apresentaram neste estudo, frequências de 66,55%, 20,93%, 34,88%, 69,59%, 61,18%, 58,14% e 66,73%, respectivamente. Por outro lado, Zhao e colaboradores (2009) encontraram as frequências de 56,1% (*fyuA*), 21,2% (*SitD ep*), 72,7% (*ironA*), 81,8% (*chuA*), 56,1% (*sitD chr*), 33,3% (*iucD*) e 81,8% (*irp2*) para 66 isolados UPEC utilizados na sua pesquisa.

No que concerne aos genes que apresentam menor frequência nas 559 amostras UPEC, figura o gene *astA* (14,49%) (81/559), associado à produção de toxinas, os genes associados à invasão *gimB* (14,85%) (83/559) e *ibeA* (16,10%) (90/559), bem como, o gene *ireA* (14,85%) (83/559) responsável pela expressão de mecanismos de aquisição de ferro, sendo que o gene *tsh*, relacionado à função de adesão, foi detectado em 12,34% (69/559) das amostras UPEC deste estudo, contrariando o resultado de Mitchell e colaboradores (2015), em que foi encontrado em 73% das 30 amostras analisadas.

Por fim, os genes *pic* (25,76%), relacionado à protease e *malX* (66,37%), associado a ilhas de patogenicidade, foram detectados em 144 e 371 das 559 amostras UPEC deste estudo, respectivamente, sendo que Mitchell e colaboradores (2015) detectaram o gene *pic* em apenas 7% de suas amostras UPEC, Rodriguez-Siek e colaboradores (2005) detectaram *malX* em 74,5% das amostras UPEC do seu estudo, Mitchell e colaboradores (2015) em 33% das suas amostras UPEC, e Zhao e colaboradores (2009) em 46% das amostras UPEC analisadas na sua pesquisa. As frequências relativas de todos os genes encontram-se nas Figuras 1 a 6.

Figura 1 – Frequência relativa (%) de genes relacionados à adesão de APEC detectados em isolados de UPEC (n=559).

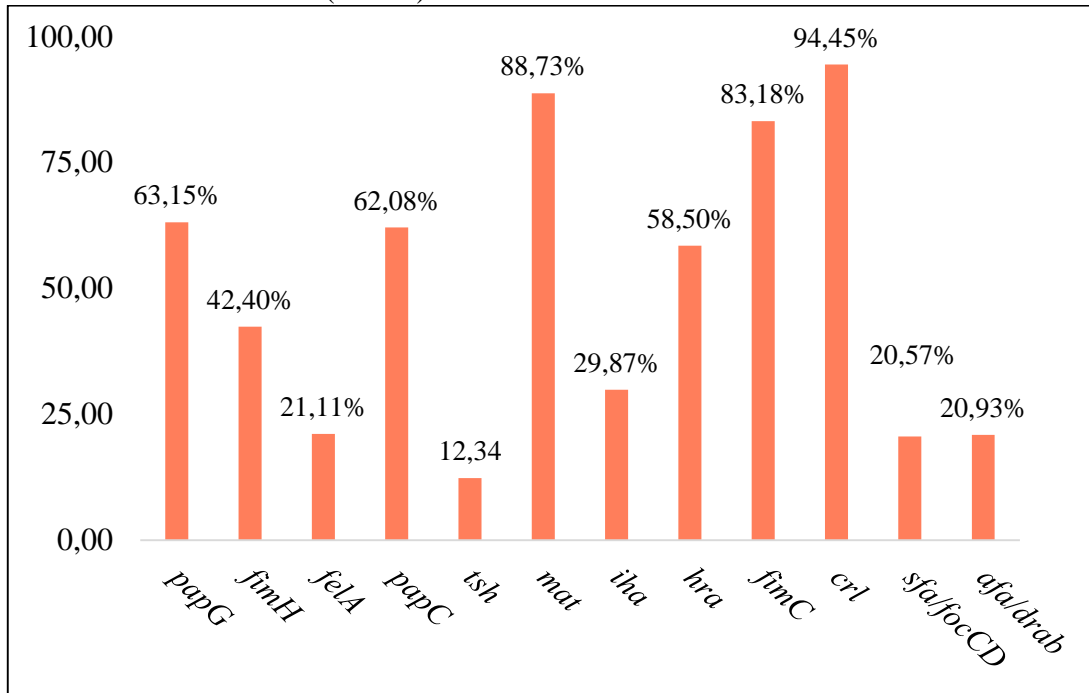


Figura 2 - Frequência relativa (%) de genes relacionados à produção de toxinas de APEC detectados em isolados UPEC (n=559).

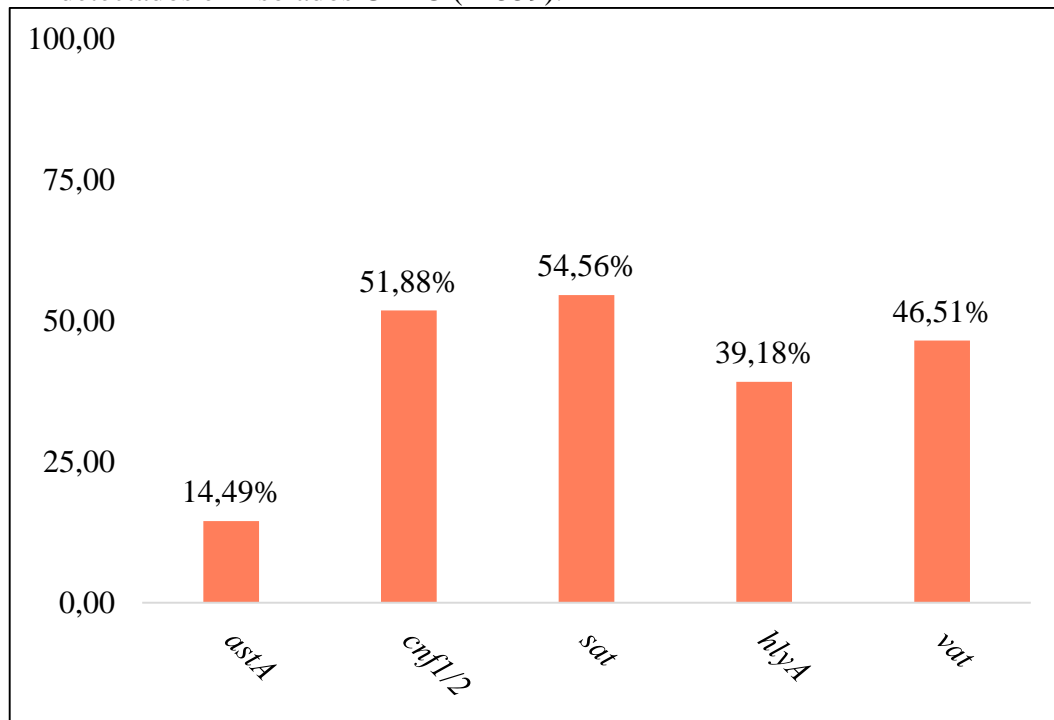


Figura 3 – Frequência relativa (%) de genes relacionados à resistência sérica de APEC detectados em isolados de UPEC (n=559).

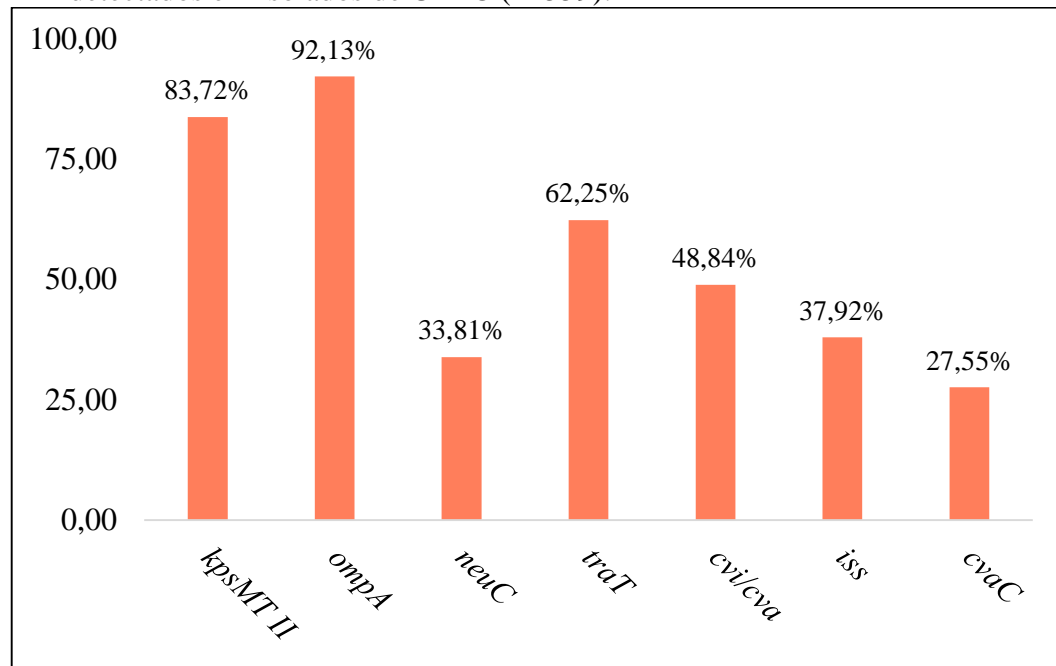


Figura 4 – Frequência relativa (%) de genes relacionados à invasão de APEC detectados em isolados de UPEC (n=559).

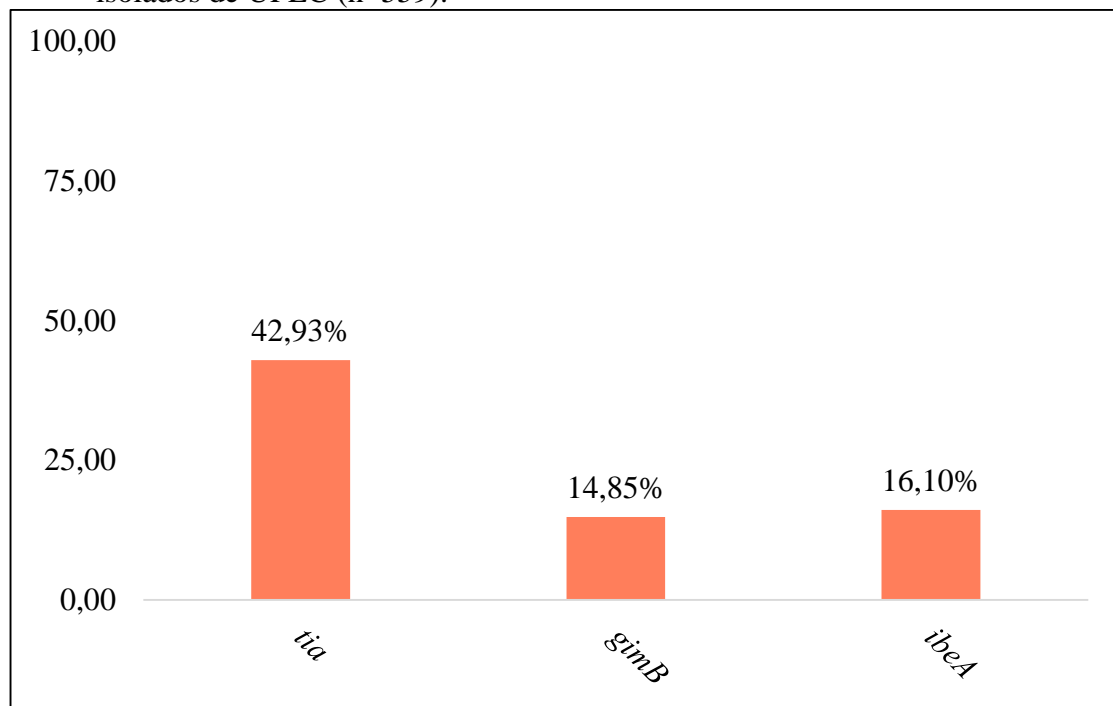


Figura 5 - Frequência relativa (%) de genes relacionados à aquisição de ferro de APEC detectados em isolados de UPEC (n=559).

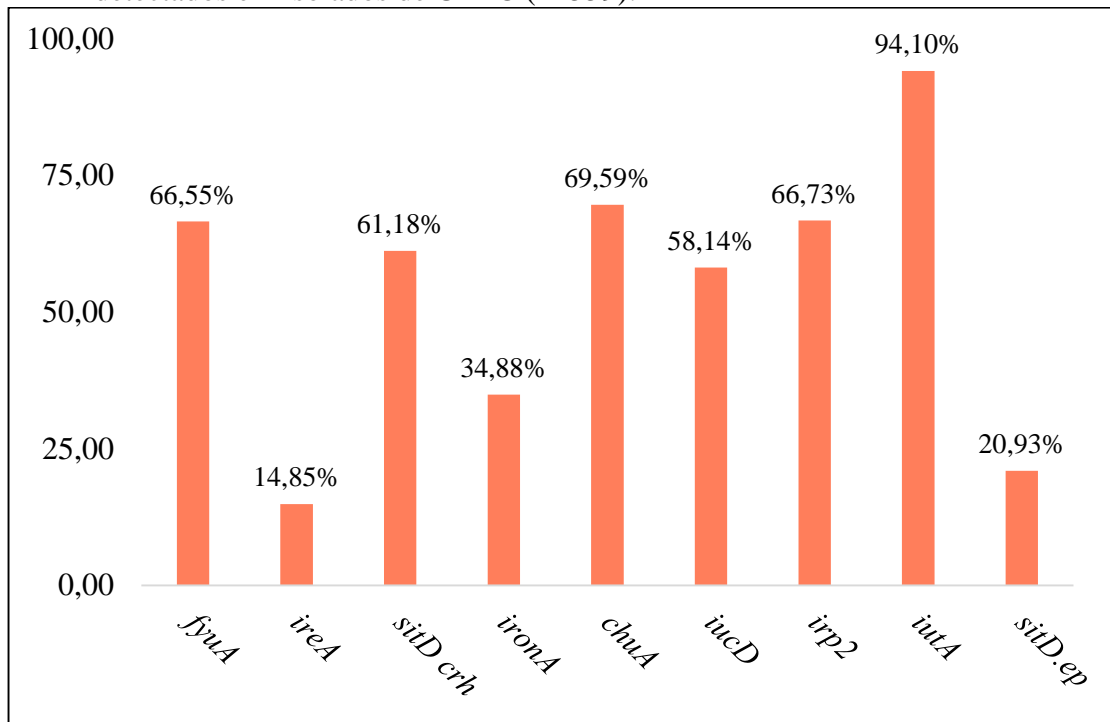
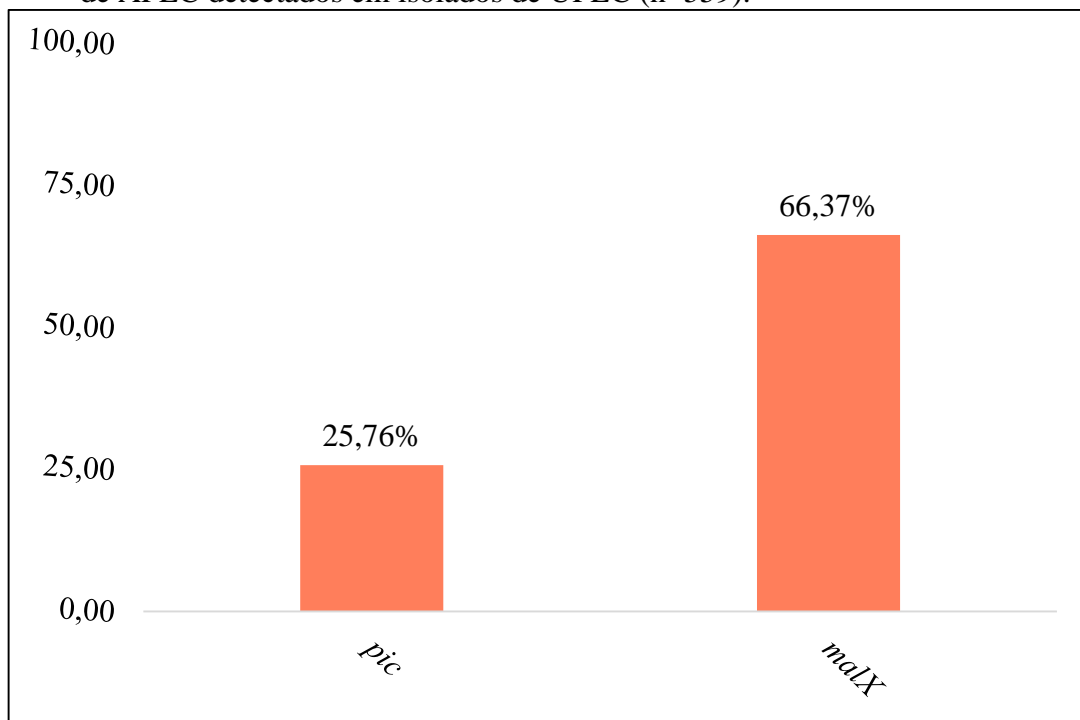


Figura 6 – Frequência relativa (%) de genes relacionados à proteases e ilhas de patogenicidade de APEC detectados em isolados de UPEC (n=559).



4.2 Coleta de informações dos prontuários dos pacientes do HCPA

Foi verificado que a idade dos pacientes variou entre três meses e 94 anos. Para facilitar a posterior análise dos dados, realizou-se um agrupamento de acordo com a faixa etária. Dos 37 pacientes que possuíam idade entre 0 – 15 anos (crianças), 29 apresentaram diagnóstico de ITU. Cinquenta e quatro pessoas foram agrupadas na faixa de idade entre 16 e 29 anos (jovens), sendo 34 deles com ITU e 20 sem diagnóstico relacionado ao sistema urinário. A idade entre 30 e 59 anos (adultos) correspondeu ao maior número dos pacientes, totalizando 177 dos 559. Destes, 109 tinham diagnóstico especificado de ITU e 68 não. Por fim, 157 pessoas foram alocadas na categoria com mais de 60 anos (idosos), sendo 106 com ITU e 51 com diagnóstico relativo a outras patologias. Dos 433 pacientes, oito não continham na ficha a informação referente a idade. Com relação ao sexo dos pacientes, 94 eram homens e 339 eram mulheres, sendo que desses, 61 e 223 possuíam diagnóstico de ITU, respectivamente.

A coleta de informações para estudos epidemiológicos retrospectivos, semelhante ao que foi realizado no presente estudo, são de grande valia, uma vez que a associação entre variáveis pode levar ao entendimento de importantes fenômenos biológicos. Com base na análise dos 559 prontuários, chama a atenção a ausência de padronização no preenchimento destas fichas, havendo falta de informações importantes em algumas delas, como sexo, idade, inclusive diagnóstico e número de registro. Estes motivos levaram a exclusão de mais de 20% dos prontuários neste estudo.

4.3 Associação dos 38 genes de virulência com as variáveis idade, sexo e diagnóstico dos pacientes

Observou-se uma relação significativa entre a presença do gene *chuA* e a idade dos pacientes, sendo sua prevalência maior em pessoas entre 30 e 59 anos, comparado as demais categorias ($p < 0,05$). Contudo, cabe ressaltar que este gene também esteve amplamente presente em pacientes de todas as idades, atingindo percentuais superiores a 64%. Para esta análise trabalhou-se com os dados de 425 dos 433 pacientes, já que em oito prontuários não constava a informação referente a variável idade. Na Tabela 2, constam os valores de p obtidos para cada gene avaliado, bem como sua distribuição nas diferentes faixas etárias.

Outro estudo associando a idade com a presença de alguns genes de virulência em UPEC foi realizado também por Mohajeri e colaboradores (2014). Neste trabalho, os autores verificaram que o gene *pap* esteve mais prevalente em isolados de crianças de 0 a 10 anos

(31,4%) e o gene *sfa* em isolados de pacientes com idade entre 31 e 40 anos (30,8%). No presente estudo, tanto o gene *pap* quanto o *sfa* estiveram presentes em cepas de UPEC de pacientes de todas as faixas etárias de maneira muito semelhante, atingindo percentuais em torno de 60% e 20%, respectivamente.

Tabela 2 – Valor de *p* correspondente a análise entre a presença do gene de virulência e a idade do paciente (n=38 genes; n=425 pacientes).

Gene	Teste de Qui- quadrado (valor de <i>p</i>)	(continua)			
		0 - 15 anos (n=37) n (%)	16 - 29 anos (n=54) n (%)	30 - 59 anos (n=177) n (%)	> 60 anos (n=157) n (%)
<i>chuA</i> *	0,004	34 (91,89)	39 (72,22)	119 (67,23)	102 (64,97)
<i>cnf1/2</i>	0,171	25 (67,57)	26 (48,15)	91 (51,41)	75 (47,77)
<i>crl</i>	0,111	37 (100)	51 (94,44)	173 (97,74)	148 (94,27)
<i>cvaC</i>	0,442	10 (27,03)	17 (31,48)	49 (27,68)	34 (21,66)
<i>cvi/cva</i>	0,393	14 (37,84)	30 (55,56)	85 (48,02)	72 (45,86)
<i>astA</i>	0,141	10 (27,03)	8 (14,81)	20 (11,30)	22 (14,01)
<i>afa/draB</i>	0,188	4 (10,81)	15 (27,78)	34 (19,21)	36 (22,93)
<i>felA</i>	0,319	6 (16,22)	10 (18,52)	46 (25,99)	30 (19,11)
<i>fimC</i>	0,138	31 (83,78)	44 (81,48)	159 (89,83)	128 (81,53)
<i>fimH</i>	0,687	16 (43,24)	21 (38,89)	83 (46,89)	45 (47,77)
<i>fyuA</i>	0,126	30 (81,08)	40 (74,07)	113 (63,84)	104 (66,24)
<i>gimB</i>	0,767	7 (18,92)	7 (12,96)	30 (16,95)	22 (14,01)
<i>hlyA</i>	0,459	13 (35,14)	18 (33,33)	77 (43,50)	59 (37,58)
<i>hrlA</i>	0,208	23 (62,16)	26 (48,15)	110 (62,15)	85 (54,14)
<i>ibeA</i>	0,997	5 (13,51)	8 (14,82)	25 (14,12)	23 (14,65)
<i>Iha</i>	0,336	14 (37,84)	19 (35,19)	55 (31,07)	40 (25,48)
<i>ireA</i>	0,377	5 (13,51)	12 (22,22)	26 (14,69)	19 (12,10)
<i>ironA</i>	0,935	14 (37,84)	17 (31,48)	62 (35,03)	55 (35,03)
<i>irp2</i>	0,334	25 (67,57)	41 (75,93)	111 (62,71)	104 (66,24)
<i>Iss</i>	0,309	10 (27,03)	21 (38,89)	75 (42,37)	57 (36,31)
<i>iucD</i>	0,713	24 (64,86)	35 (64,81)	106 (59,89)	90 (57,32)
<i>iutA</i>	0,761	34 (91,89)	51 (94,44)	168 (94,92)	145 (92,36)
<i>kpsMT II</i>	0,186	34 (91,89)	46 (85,19)	147 (83,05)	123 (78,34)

Tabela 2 – Valor de *p* correspondente a análise entre a presença do gene de virulência e a idade do paciente (n=38 genes; n=425 pacientes).

Gene	Teste de Qui- quadrado (valor de <i>p</i>)	(conclusão)			
		0 - 15 anos (n=37) n (%)	16 - 29 anos (n=54) n (%)	30 - 59 anos (n=177) n (%)	> 60 anos (n=157) n (%)
<i>malX=Rpai</i>	0,523	23 (62,16)	33 (61,11)	125 (70,62)	106 (67,52)
<i>Mat</i>	0,35	37 (100)	48 (88,89)	163 (92,09)	139 (88,54)
<i>neuC</i>	0,561	9 (24,32)	20 (37,04)	63 (35,59)	53 (33,76)
<i>ompA</i>	0,322	32 (86,49)	48 (88,89)	167 (94,35)	146 (92,99)
<i>Pic</i>	0,426	11 (29,73)	18 (33,33)	40 (22,60)	40 (25,48)
<i>papC</i>	0,421	24 (64,86)	33 (61,11)	120 (67,80)	93 (59,24)
<i>papG</i>	0,678	24 (64,86)	35 (64,81)	103 (58,19)	90 (57,32)
<i>sfa/focC</i>	0,956	8 (21,62)	10 (18,52)	39 (22,03)	33 (21,02)
<i>sitD chr</i>	0,418	23 (62,16)	33 (61,11)	108 (61,02)	83 (52,87)
<i>sitD ep</i>	0,567	7 (18,92)	13 (24,07)	31 (17,51)	36 (22,93)
<i>tia</i>	0,997	15 (40,54)	23 (42,59)	74 (41,81)	65 (41,40)
<i>traT</i>	0,782	27 (72,97)	34 (62,96)	116 (65,54)	103 (65,61)
<i>tsh</i>	0,673	3 (8,11)	8 (14,81)	25 (14,12)	18 (11,46)
<i>vat</i>	0,278	12 (32,43)	26 (48,15)	88 (49,72)	72 (45,86)
<i>sat</i>	0,253	26 (70,27)	27 (50)	97 (54,80)	87 (55,41)

* Valores de *p* estatisticamente significativos ($p < 0,05$).

De modo geral, a maioria dos isolados de UPEC foram provenientes de pacientes do sexo feminino (339/433). Em contrapartida, proporcionalmente, o número de pacientes com diagnóstico clínico de ITU foi muito semelhante em ambos os sexos, atingindo aproximadamente 65% (223/339 das mulheres e 61/94 dos homens). De acordo com os dados da tabela 3, ao associar o sexo à presença dos genes, verificou-se que os genes *crl*, *cvaC* e *afa/draB* foram significativamente mais prevalentes em mulheres ($p < 0,05$). Apenas o gene *hrlA* teve prevalência maior em pacientes do sexo masculino ($p < 0,05$). Tanto na análise referente a idade quanto ao sexo do paciente, não foi considerada a variável registro de diagnóstico. Morales-Espinosa e colaboradores (2016) ao compararem a presença de fatores relacionados a virulências em isolados de *E. coli* provenientes de mulheres com cistite (n=24) e homens com prostatite (n=25) verificaram que os genes *sat*, *pap*, *hly* e *cnf1/2* foram mais prevalentes em mulheres do que em homens. Já Mohajeri e colaboradores (2014) observaram em seu estudo

que, o gene *pap* foi estatisticamente mais prevalente em isolados de UPEC de homens (31%) do que de mulheres (17,8%). No presente estudo, a distribuição destes genes deu-se de maneira bastante similar em pacientes de ambos os sexos (Tabela 3).

Tabela 3 – Valor de *p* correspondente a análise entre a presença do gene de virulência e o sexo do paciente (n=38 genes; n=433 pacientes).

Gene	Teste de Qui-quadrado (valor de p)	Frequência dos genes de acordo com o sexo dos pacientes - n (%)	
		Feminino (n=339)	Masculino (n=94)
<i>chuA</i>	0,776	236 (69,62)	64 (68,09)
<i>cnf1/2</i>	0,328	178 (52,51)	44 (46,81)
<i>crl*</i>	0,017	330 (97,35)	86 (91,49)
<i>cvaC*</i>	0,025	95 (28,02)	16 (17,02)
<i>cvi/cva</i>	0,987	159 (46,90)	44 (46,81)
<i>astA</i>	0,674	49 (14,45)	12 (12,77)
<i>afa/draB*</i>	0,034	80 (23,60)	13 (13,83)
<i>felA</i>	0,964	75 (22,12)	21 (22,34)
<i>fimC</i>	0,972	289 (85,25)	80 (85,11)
<i>fimH</i>	0,221	149 (43,95)	48 (51,06)
<i>fyuA</i>	0,689	231 (68,14)	62 (65,96)
<i>gimB</i>	0,915	52 (15,34)	14 (14,89)
<i>hlyA</i>	0,133	126 (37,17)	43 (45,74)
<i>hrlA*</i>	0,046	185 (54,57)	62 (65,96)
<i>ibeA</i>	0,088	44 (12,98)	19 (20,21)
<i>Iha</i>	0,163	97 (28,91)	34 (36,17)
<i>ireA</i>	0,093	55 (16,22)	9 (9,57)
<i>ironA</i>	0,700	119 (35,10)	31 (32,98)
<i>irp2</i>	0,890	221 (65,19)	62 (65,96)
<i>iss</i>	0,648	135 (39,82)	35 (37,23)
<i>iucD</i>	0,188	206 (60,77)	50 (53,19)
<i>iutA</i>	0,149	321 (94,69)	85 (90,43)
<i>kpsMT II</i>	0,878	280 (82,60)	77 (81,91)
<i>maIX=Rpai</i>	0,687	227 (66,96)	65 (69,15)

(continua)

Tabela 3 – Valor de p correspondente a análise entre a presença do gene de virulência e o sexo do paciente (n=38 genes; n=433 pacientes).

Gene	Teste de Qui-quadrado (valor de p)	Frequência dos genes de acordo com o sexo dos pacientes - n (%)	
		(conclusão)	
		Feminino (n=339)	Masculino (n=94)
<i>mat</i>	0,197	311 (91,74)	82 (87,23)
<i>neuC</i>	0,571	112 (33,04)	34 (36,17)
<i>ompA</i>	0,868	312 (92,04)	87 (92,55)
<i>pic</i>	0 176	81 (23,89)	29 (30,85)
<i>papC</i>	0,331	217 (64,01)	55 (58,51)
<i>papG</i>	0,671	203 (59,88)	54 (57,45)
<i>sfa/focC</i>	0,723	70 (20,65)	21 (22,34)
<i>sitD chr</i>	0,687	199 (58,70)	53 (56,3)
<i>sitD ep</i>	0,796	68 (20,06)	20 (21,28)
<i>tia</i>	0,552	145 (42,77)	37 (39,36)
<i>traT</i>	0,789	225 (66,37)	61 (64,89)
<i>tsh</i>	0,289	46 (13,57)	9 (9,57)
<i>vat</i>	0,778	157 (46,31)	42 (44,68)
<i>sat</i>	0,518	193 (56,93)	50 (53,19)

* Valores de p estatisticamente significativos ($p < 0,05$).

Dos 38 genes avaliados, a presença dos genes *cvaC*, *iss*, *felA*, *fyuA* e *ireA* obteve associação com o diagnóstico clínico de ITU ($p < 0,05$) (Tabela 4). Contudo, este fato não pode servir como evidência a fim de se afirmar que cepas de APEC possuem potencial zoonótico, uma vez que estes genes, assim como os demais pesquisados, foram também presentes em proporção muito similar nos isolados de casos sem constatação de ITU.

Tabela 4 – Valor de *p* correspondente a análise entre a presença do gene de virulência e registro de diagnóstico clínico de ITU (n=38 genes; n=433 pacientes).

(continua)

Gene	Teste de Qui- quadrado (valor de <i>p</i>)	Frequência dos genes de acordo com o registro dos pacientes – n (%)	
		Sintomas/diagnóstico de	Sem sintomas/ diagnóstico
		ITU (n=284)	de ITU (n=149)
<i>chuA</i>	0,072	205 (72,18)	95 (63,76)
<i>cnf1/2</i>	0,195	152 (53,52)	70 (46,98)
<i>crl</i>	0,110	276 (97,18)	140 (93,96)
<i>cvaC*</i>	0,039	123 (43,31)	80 (53,69)
<i>cvi/cva</i>	0,147	79 (27,82)	32 (21,48)
<i>astA</i>	0,150	35 (12,32)	26 (17,45)
<i>afa/draB</i>	0,213	66 (23,24)	27 (18,12)
<i>felA*</i>	0,024	72 (25,35)	24 (16,11)
<i>fimC</i>	0,093	248 (87,32)	121 (81,21)
<i>fimH</i>	0,716	131 (46,13)	66 (44,30)
<i>fyuA*</i>	0,001	207 (72,89)	86 (57,72)
<i>gimB</i>	0,178	48 (16,90)	18 (12,08)
<i>hlyA</i>	0,555	108 (38,03)	61 (40,94)
<i>hrlA</i>	0,999	162 (57,04)	85 (57,05)
<i>ibeA</i>	0,438	44 (15,49)	19 (12,75)
<i>Iha</i>	0,672	84 (29,58)	47 (31,54)
<i>ireA*</i>	0,002	52 (18,31)	12 (8,05)
<i>ironA</i>	0,064	107 (37,68)	43 (28,86)
<i>irp2</i>	0,895	185 (65,14)	98 (65,77)
<i>iss*</i>	0,016	123 (43,31)	47 (31,54)
<i>iucD</i>	0,222	162 (57,04)	94 (63,09)
<i>iutA</i>	0,902	266 (93,66)	140 (93,96)
<i>kpsMT II</i>	0,822	235 (82,75)	122 (81,88)
<i>maIX=Rpai</i>	0,910	191 (67,25)	101 (67,79)
<i>mat</i>	0,788	257 (90,49)	136 (91,28)
<i>neuC</i>	0,259	96 (33,80)	50 (33,56)
<i>ompA</i>	0,517	260 (91,55)	139 (93,29)

Tabela 4 – Valor de *p* correspondente a análise entre a presença do gene de virulência e registro de diagnóstico clínico de ITU (n=38 genes; n=433 pacientes).

Gene	Teste de Qui- quadrado (valor de <i>p</i>)	Frequência dos genes de acordo com o registro dos pacientes – n (%)	
		Sintomas/diagnóstico de	Sem sintomas/ diagnóstico
		ITU (n=284)	de ITU (n=149)
<i>pic</i>	0,060	64 (22,59)	46 (30,87)
<i>papC</i>	0,475	175 (61,62)	97 (65,10)
<i>papG</i>	0,597	166 (58,45)	91 (61,07)
<i>sfa/focC</i>	0,182	65 (22,89)	26 (17,45)
<i>sitD chr</i>	0,114	173 (60,92)	79 (53,02)
<i>sitD ep</i>	0,496	55 (19,37)	33 (22,15)
<i>tia</i>	0,116	127 (44,72)	55 (36,91)
<i>traT</i>	0,249	193 (67,96)	63 (62,42)
<i>tsh</i>	0,531	34 (11,97)	21 (14,09)
<i>vat</i>	0,362	135 (47,54)	64 (42,95)
<i>sat</i>	0,346	164 (57,75)	79 (53,02)

* Valores de *p* estatisticamente significativos ($p < 0,05$).

Segundo a literatura, a presença do gene *papG* em UPEC é comumente associada à quadros de pielonefrite e cistite em humanos (JOHNSON *et al.*, 2000; JOHNSON *et al.* 2001). Ewers e colaboradores (2009) sugeriram que, o compartilhamento de homologia superior a 90% para este marcador é um indicativo de que cepas de *E. coli* de origem aviária (fecais ou isoladas de casos clínicos) possam ser transmitidas para o homem, através do contato com poeira ou ovos contaminados. Contudo, baseado nos dados do presente estudo, no qual se evidenciou uma distribuição quase que equivalente deste gene em isolados de UPEC de pacientes com e sem ITU, não se pode afirmar que este marcador esteja, de fato, envolvido neste tipo de patologia nos pacientes avaliados.

Tarchouna e colaboradores (2013) ao avaliarem 90 isolados de UPEC, verificaram que o gene mais encontrado em pacientes com pielonefrite e cistite foi o *fimH* (83%). A prevalência deste mesmo gene, em pacientes submetidos a procedimentos ambulatoriais, ou seja, sem ITU, foi de 60%. Apesar do elevado percentual de positividade para este gene nos pacientes sem manifestações clínicas, os autores afirmaram que, dentre outros genes, o *fimH*, apresenta um papel crucial na ITU. Além disso, neste mesmo estudo, os genes *pap*, *sfa* e *hly* foram

significativamente mais prevalentes em casos de pielonefrite, diferente do observado no presente estudo, onde estes genes estiveram presentes quase que igualmente entre pacientes com e sem ITU.

Outro importante gene avaliado, *hlyA*, é relatado como sendo comum em isolados de UPEC do grupo B2, o qual é considerado de alta patogenicidade (ZHAO *et al.*, 2009). No presente trabalho, este gene, assim como o *papG*, apresentou frequência de aproximadamente 40% em isolados de ambos pacientes com e sem diagnóstico de ITU. Este fato sugere que, a simples presença de um gene em um isolado de UPEC não necessariamente está relacionada à manifestação clínica no paciente. Partindo deste pressuposto, estudos relacionando a presença de determinados marcadores de virulência à patogenicidade *in vivo* de APEC (SOUZA 2006; SOUZA *et al.*, 2016), *Salmonella* spp. (LIMA, 2016; FORTES, *in press*) e *Pasteurella multocida* (PILLATTI *et al.*, 2015; EMERY 2016; FURIAN *et al.*, 2016) foram realizados no CDPA. Para todos estes microrganismos avaliados pelo grupo de pesquisa, ficou evidente que apenas a presença de um gene não é suficiente para determinar se um isolado é ou não patogênico. A expressão do potencial genético de virulência e patogenicidade em modelos *in vivo* com a utilização de pintinhos de um dia ou camundongos, por exemplo, pode elucidar esta questão com uma maior confiabilidade. Nesta mesma linha, Mellata e colaboradores (2018) afirmaram que, apesar de as cepas de APEC comensais e de casos clínicos possuírem perfil genotípico e fenotípico semelhante, sua patogenicidade é determinada de forma multifatorial. Tivendale e colaboradores (2010) avaliaram em seu estudo a semelhança genética entre isolados de APEC e NMEC, bem como a capacidade destes isolados de aves em causar meningite em camundongos. Como resultado, os autores constataram que a alta semelhança genética entre estas ExPEC, aliado à capacidade das APEC em causar lesão em modelo murino, são fortes indicativos do potencial zoonótico das cepas aviárias. Contrapondo este dado, os resultados encontrados no presente estudo demonstraram que, apesar da ampla presença dos genes de APEC, para 149 isolados UPEC não houve qualquer relação com diagnóstico de ITU, sendo o motivo da internação/consulta relacionado a outras causas.

O número amostral de 433 utilizado neste trabalho, pode ser considerado um diferencial em relação a outras pesquisas realizadas com ExPEC, ainda mais por associar o genótipo dos isolados à manifestações clínicas nos pacientes. Rodriguez – Siek e colaboradores (2005) avaliaram 200 isolados de UPEC e APEC quanto à presença de genes de virulência, e concluíram que em função da semelhança genotípica entre estas ExPEC parece razoável pensar que APECs possam causar doenças extraintestinais em humanos. Ewers e colaboradores (2007) também realizaram um estudo comparando marcadores de virulência de 465 APEC com 66

UPEC e 26 NMEC. Como resultados, os autores observaram que a maioria dos genes pesquisados tiveram maior prevalência em ExPEC de humanos do que de em APEC, como *iha*, *sfa/sfo*, *afa/drab*, *gimB*, *malX*, *vat*, *crl*, *fimC*, *hra*, *papC*, *chuA*. Mesmo assim, ao final do estudo foi afirmado que os dados obtidos suportavam a hipótese de que, as aves podem ser um veículo ou mesmo um reservatório para cepas ExPEC humanas e, por este motivo, estas cepas devem ser consideradas zoonóticas.

Já foram relatadas pesquisas de genes de virulência ExPEC detectados em *E. coli* provenientes de produtos de outros animais de produção, como carne suína (JAKOBSEN *et al.*, 2011) e sua relação clonal com ExPEC humana. Porém, a carne de frango e produtos avícolas estão no foco principal dos estudos e apontamentos, como principais fontes de infecção de ExPEC para o homem. Considerando a importância que a atividade avícola possui, não só no Brasil, mas a nível mundial, deve-se ter certa precaução com afirmações, as quais comprometam a inocuidade dos produtos avícolas. Observamos neste estudo, que todos os genes pesquisados estiveram presentes em maior ou menor grau em ambos os grupos avaliados (com e sem ITU). Estes dados sugerem que, somente a positividade para estes marcadores de virulência, não poderia induzir a uma constatação de zoonose. Portanto, dentro das condições avaliadas, faltam evidências para constatar que o consumo da carne de frango contaminada com APEC está relacionado com quadros infecciosos em humanos.

5 CONCLUSÕES

Com relação aos resultados obtidos, pode-se concluir que:

- Foi verificada a presença dos 38 genes relacionados à virulência e patogenicidade em *Escherichia coli* extra-intestinal em isolados de UPEC.

- Foi constatada diferença significativa para o gene *chuA* em relação à idade dos pacientes, sendo este mais prevalente em crianças (0-15 anos).

- Foi observada uma maior prevalência dos genes *crl*, *cvaC*, *afa/draB* em mulheres, ao passo que, o gene *hrlA* apresentou maior positividade em isolados de UPEC de homens.

- Os genes *cvaC*, *felA*, *fyuA*, *ireA* e *iss* foram estatisticamente mais prevalentes em pacientes com ITU.

6 REFERÊNCIAS

- ABPA – Associação Brasileira de Proteína Animal. **Relatório Anual. 2016 –2017.**
Disponível em:
<file:///E:/Disserta%C3%A7%C3%A3o/3678c_final_abpa_relatorio_anual_2016_portugues_web_reduzido.pdf>. Acesso em: 06 dez. 2017.
- ANDRADE, C. L. **Histopatologia e identificação da *Escherichia coli* como agente causal da celulite aviária em frangos de corte.** 2005. 62 p. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, 2005.
- BARCELOS, A. S. **Avaliação macroscópica, histopatológica e bacteriológica de fígados de frangos (*Gallus gallus*) condenados no abate pela inspeção sanitária.** 2005. 69 p. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, 2005.
- BARNES, H. J. *et al.* Colibacillosis. In: Calnek, B. D. (Ed.) **Diseases of poultry.** 12th ed. Ames: University Press, p. 691 - 738, 2008.
- BÉLANGER, L. *et al.* *Escherichia coli* from animal reservoirs as a potential source of human extraintestinal pathogenic *E. coli*. **Medical Microbiology and Immunology**, v. 62, p. 1 - 10, 2011.
- CROXEN, M. A. & FINLAY B. B. Molecular mechanisms of *Escherichia coli* pathogenicity. **Nature Reviews. Microbiology**, v. 8, p. 26 - 38, 2009.
- EMERY, B. D.; **Estabelecimento de um índice de patogenicidade em camundongos para cepas de *Pasteurella multocida* isoladas de aves e suínos.** Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016.
- EWERS, C. *et al.* Avian pathogenic, uropathogenic, and newborn meningitis-causing *Escherichia coli*: how closely related are they? **International Journal of Medical Microbiology**, v. 297, p. 163 - 176, 2007.
- EWERS, C. *et al.* Intestine and environment of the chicken as reservoirs for extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* strains with zoonotic potential. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 75, p. 184 - 192, 2009.
- FERREIRA, A. J. P. & KNÖBL, T. Colibacilose aviária. In: Berchieri Junior, A. & Macari, M. **Doenças das aves.** Campinas: Facta, p. 197 - 207, 2000.
- FORTES, F. B. B. **Classificação da patogenicidade de amostras de *Salmonella* isoladas de produtos avícolas através da relação entre perfil genético e Índice de Patogenicidade.** Tese (Doutorado em Ciências Veterinárias), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016.
- FURIAN, T. Q. *et al.* Use of molecular pathogenicity indices to identify pathogenic strains of *Pasteurella multocida*. **Avian Diseases**, v. 60, p. 792–798. 2016.

GAL-MOR, O. & FINLAY, B. B. Pathogenicity Islands: A Molecular Toolbox for Bacterial Virulence. **Cellular Microbiology**, v. 8, p. 1707 - 1719, 2006.

JAKOBESSEN, L. *et al.* Is *Escherichia coli* urinary tract infection a zoonosis? Proof of direct link with production animals and meat. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 31, p. 1121 - 1129, 2011.

JANG, J. *et al.* Environmental *Escherichia coli*: ecology and public health Implications - a review. **Journal of Applied Microbiology**, v. 123, p. 570 - 581, 2017.

JOHNSON, J. R. Virulence factors in *Escherichia coli* urinary tract infection. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 4, p. 80 - 128, 1991.

JOHNSON, J. *et al.* Evidence of commonality between canine and human extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* strains that express *papG* allele III. **Infection and Immunity**, v. 68, p. 3327 – 3336. 2000.

JOHNSON, J. R. *et al.* Canine feces as a reservoir of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*. **Infection and Immunity**, v. 69, p. 1306 – 1314, 2001.

JOHNSON T. J. *et al.* The Genome Sequence of Avian Pathogenic *Escherichia coli* Strain O1:K1:H7 Shares Strong Similarities with Human Extraintestinal Pathogenic *E. coli* Genomes. **Journal of Bacteriology**, v. 189, p. 3228 - 3236, 2007.

JOHNSON T. J. *et al.* Examination of the Source and Extended Virulence Genotypes of *Escherichia coli* Contaminating Retail Poultry Meat. **Foodborne Pathogens and Diseases**, v. 6, p. 657 - 667, 2009.

KAPER J. B. *et al.* Pathogenic *Escherichia coli*. **Nature Reviews Microbiology**, v. 2, p. 123 – 140, 2004.

LIMA, D. A. *et al.* Establishment of a pathogenicity index in *Salmonella enteritidis* and *Salmonella typhimurium* strains inoculated in one-day- old broiler chicks. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 68, p. 257 - 268, 2016.

MELLATA, M. *et al.* *Escherichia coli* isolates from commercial chicken meat and eggs cause sepsis, meningitis and urinary tract infection in rodent models of human infections. **Zoonoses Public Health**, v. 65, p. 103 – 113. 2018.

MITCHELL, N. M. *et al.* Zoonotic Potential of *Escherichia coli* Isolates from Retail Chicken Meat and Product Eggs. **Environmental Microbiology**, v. 81, p. 1177 - 1187, 2015.

MOHAJERI, P. *et al.* Frequency distribution of virulence factors in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from Kermanshah in 2011-2012. **International Journal of Applied and Basic Medical Research**, v. 4, p. 111 - 116. 2014.

MORALES-ESPINOSA, R. *et al.* UPEC strain characterization isolated from Mexican patients with recurrent urinary infections. **The Journal of infection in developing countries**, v. 10, p. 317 - 328. 2016.

NAKAZATO G. *et al.* Virulence factors of avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 29, p. 479 - 486, 2009.

PILATTI, R. M. *et al.* Establishment of a pathogenicity index for one-day-old broilers to *Pasteurella multocida* strains isolated from clinical cases in poultry and swine. **Brazilian Journal of Poultry Science**, v. 18, p. 255 – 260. 2015.

POULTRY SITE, 2017. **Colibacillosis, Colisepticemia**. Disponível em: <http://www.thepoultrysite.com/diseaseinfo/39/colibacillosis-colisepticemia/>. Acesso em: 06 dez. 2017.

POURBAKHS S. A. *et al.* Localization of the in vivo expression of P and F1 fimbriae in chickens experimentally inoculated with pathogenic *Escherichia coli*. **Microbial Pathogenesis**, v. 22, p. 231 - 341, 1997.

QUINN, P. J. *et al.* **Microbiologia veterinária e doenças infecciosas**, Porto Alegre: Artmed, p. 197 - 208. 2005.

ROCHA S. L. S. **Detecção de fatores de virulência de amostras de *Escherichia coli* isoladas de granjas avícolas de RS através do multiplex-PCR**. 2008. 68 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, 2008.

RODRIGUEZ-SIEK, K. E. *et al.* Comparison of *Escherichia coli* isolates implicated in human urinary tract infection and avian colibacillosis. **Microbiology**, v. 151, p. 2097 - 2110, 2005.

RUSSO, T. A. & JOHNSON, J. R. Proposal for a new inclusive designation for extra-intestinal pathogenic isolates of *Escherichia coli*: ExPEC. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 181, p. 1753 – 1754, 2000.

SOUZA, G. F.; **Estabelecimento de uma nova metodologia para cálculo do índice de patogenicidade em amostras de *Escherichia coli* provenientes da produção de frangos de corte**. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2006.

SOUZA, G. F.; ROCHA, S. L. S.; FURIAN, T. Q.; BORGES, K. A.; SALLE, F. O.; MORAES, L. B.; MORAES, H. L. S. e SALLE, C. T. P. Classification of Avian Pathogenic *Escherichia coli* by a Novel Pathogenicity Index Based on a Animal Model. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 44, p. 1347. 2016.

STROMBERG, Z. R. *et al.* Evaluation of *Escherichia coli* isolates from healthy chickens to determine their potential risk to poultry and human health. **Public Library of Science**, v. 12, p. 1 – 18, 2017.

TARCHOUNA, M. *et al.* Distribution of uropathogenic virulence genes in *Escherichia coli* isolated from patients with urinary tract infection. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 17, p. 450 – 453, 2013.

- TEJKOWSKI T. M. **Uso de redes neurais artificiais para classificação da patogenicidade de *Escherichia coli* de origem aviária.** 2013. 64 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, 2013.
- TERLIZZI, M. E. *et al.* Uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) Infections: virulence factors, bladder responses, antibiotic, and non-antibiotic antimicrobial strategies. **Frontiers in Microbiology**, v. 8, p. 1566, 2017.
- TIBA, M. *et al.* Genotypic characterization of virulence factors in *Escherichia coli* strains from patients with cystitis. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 50, p. 255 - 260, 2008.
- TIVENDALE, K. A. *et al.* Avian-pathogenic *Escherichia coli* strains are similar to neonatal meningitis *E. coli* strains and are able to cause meningitis in the rat model of human disease. **Infection and Immunity**, v. 78, p. 3412 - 3419, 2010.
- TRABULSI, R.L. & ALTERTHUN, F. **Microbiologia**, 6^a ed. São Paulo: Atheneu, p. 333 - 340, 2015.
- WILES, T. J. *et al.* Origins and Virulence Mechanisms of Uropathogenic *Escherichia coli*. **Experimental and Molecular Pathology**, v. 85, p. 11 - 19, 2008.
- YAMADA-OGATTA, S. F. *et al.* **Tópicos Especiais em Microbiologia**, Universidade Estadual de Londrina, p. 58 - 68, 2015.
- ZHAO, L. *et al.* Comparison of virulence factors and expression of specific genes between uropathogenic *Escherichia coli* and avian pathogenic *E. coli* in a murine urinary tract infection model and a chicken challenge model. **Microbiology**, v. 155, p. 1634 – 1644, 2009.

APÊNDICE A – Sexo, idade, dados clínicos e diagnóstico especificados nos prontuários dos pacientes do HCPA (n=433).

Nº isolado UPEC	Sexo	Idade	Dados clínicos (motivo da consulta/internação e relato de sintomas)	Diagnóstico
1	F	67 a	Infecção do trato urinário, história de cálculo renal	ITU
2	F	46 a	Consulta ginecológica	Sem registro de ITU
3	F	54 a	Consulta ginecológica	Sem registro de ITU
4	F	61 a	Consulta	Sem registro de ITU
5	F	22 a	Colelitíase	Sem registro de ITU
6	F	72 a	Outras artrites reumatóides, paciente soro positivo.	Sem registro de ITU
7	M	58 a	Hepatite alcoólica	Sem registro de ITU
8	F	67 a	Diabetes mellitus e acidente vascular cerebral (AVC)	Sem registro de ITU
9	M	77 a	Infecção do trato urinário	ITU
10	F	15 a	Pielonefrite	ITU
11	F	4 m	Cianose perioral, tremores, diurese com odor fétido	ITU
12	F	5 a	Infecção do trato urinário	ITU
13	M	78 a	Infecção do trato urinário	ITU
14	F	22 a	Infecção do trato urinário	ITU
15	F	4 m	Infecção do trato urinário	ITU
16	F	72 a	Infecção do trato urinário recorrente	ITU
17	M	30 a	Nefrite túbulo intersticial aguda	ITU
18	F	33 a	Cistite aguda	ITU
19	M	70 a	Dor torácica	ITU
20	F	57 a	Cólica nefrética	ITU
21	F	90 a	Fratura de colo de fêmur	Sem registro de ITU
22	F	58 a	Epilepsia	Sem registro de ITU
23	F	69 a	Coagulação intravascular disseminada	Sem registro de ITU
24	F	85 a	Cistite aguda	ITU
25	F	53 a	Consulta	Sem registro de ITU

26	M	75 a	Consulta neurologia	Sem registro de ITU
27	F	65 a	Consulta nefrologia	ITU
28	F	74 a	Sem sintomas urinários	Sem registro de ITU
29	F	23 a	Nefrite túbulo intersticial aguda	ITU
30	F	52 a	Consulta urologia	Sem registro de ITU
31	M	45 a	Dor lombar baixa	Sem registro de ITU
32	F	37 a	Ardência miccional e dor no abdômen	Sem registro de ITU
33	F	33 a	Consulta reumatologista	Sem registro de ITU
34	F	33 a	Consulta - disúria e urgência para urinar	ITU
35	F	69 a	Consulta hematologia	Sem registro de ITU
36	F	75 a	Neoplasia maligna das vias biliares	Sem registro de ITU
37	F	55 a	Flebite e tromboflebite	Sem registro de ITU
38	F	32 a	Atresia e estenose do ureter e infecção do trato urinário	ITU
39	F	92 a	Insuficiência cardíaca não específica	Sem registro de ITU
40	F	27 a	Embolia e trombose venosa de MIE	Sem registro de ITU
41	F	58 a	Diabetes mellitus descompensada	Sem registro de ITU
42	M	64 a	Edema de membros inferiores e disúria	ITU
43	F	6 a	Consulta oncologia pediátrica	ITU
44	F	94 a	Embolia e trombose do membro inferior direito	ITU
45	F	5 m	Infecção do trato urinário	ITU
46	F	46 a	Insuficiência respiratória não especificada	Sem registro de ITU
47	F	73 a	Cistite não especificada	ITU
48	F	71 a	Consulta ginecologista	Sem registro de ITU
49	F	60 a	Consulta	Sem registro de ITU
50	F	20 a	Diabetes mellitus descompensada	Sem registro de ITU
51	F	42 a	Consulta ginecologista	Sem registro de ITU

52	M	72 a	Consulta urologia	Sem registro de ITU
53	F	60 a	Consulta	Sem registro de ITU
54	M	65 a	Radioterapia. Neoplasia da pelve renal	Sem registro de ITU
55	F	64 a	Consulta nefrologia. Transplante renal	Sem registro de ITU
56	M	75 a	Acidente vascular cerebral	Sem registro de ITU
57	F	94 a	Fratura de colo de fêmur	ITU
58	F	30 a	Dor torácica posterior direita com irradiação para hipocôndrio direito. Crise de asma	Sem registro de ITU
59	F	18 a	Ardência miccional e polaciúria, dor supra púbica, disúria e dor baixo ventre	ITU
60	F	30 a	Ardência miccional intensa, dor lombar direita com irradiação para fossa ilíaca direita	ITU
61	F	59 a	Adenocarcinoma de reto	Sem registro de ITU
62	F	38 a	Cálculo renal, cirurgia eletiva renal	ITU
63	F	68 a	Sentindo-se triste, há um mês antes da consulta iniciou com enfraquecimento muscular em MIE seguida de dificuldade para deambular. Se sente desanimada, sem vontade de fazer suas atividades. Quer dormir o tempo todo	Sem registro de ITU
64	M	83 a	Febre não especificada, rim único, disúria	ITU
65	F	34 a	Transplante de rim, doença renal em estágio terminal	ITU
66	F	19 a	Dor em flanco esquerdo, disúria, hematúria, história de cálculo renal	ITU
67	M	51 a	ITU de localização não especificada	ITU
68	F	31 a	Internação por motivo de parto; dermatite pelo micropore	Sem registro de ITU
69	F	21 a	Problema dermatológico, lesões cutâneas pelo corpo	ITU
70	F	41 a	Polaciúria, disúria. Paciente é HIV positivo	ITU
71	M	59 a	Motivo da consulta: Insuficiência cardíaca congestiva. Dispneia em repouso, ortopneia, edema de membros inferiores e superiores. Nega disúria, porém descreve incontinência urinária discreta. Apresenta sangramento nas fezes. Apresenta tosse com catarro esbranquiçado	Sem registro de ITU

72	F	11 m	Crise convulsiva não especificada	ITU
73	F	36 a	Dor lombar que irradia para abdome, disúria, cefaleia. Refere ter tido ITU há 15 dias	ITU
74	M	84 a	Sudorético, pouca resposta verbal, hiperglicêmico, pálido, dor a palpação abdominal, eliminação urinária prejudicada	ITU
75	F	74 a	Diarreia e emagrecimento progressivo há 3 meses	ITU
76	M	44 a	Ardência ao urinar, disúria, dor abdominal	ITU
77	F	53 a	Possui diabetes e obesidade. Motivo da internação: hipertensão essencial primária. Hipertensão arterial não controlada	ITU
78	F	18 a	Insuficiência ventilatória. Diagnóstico: Miastenia gravis; tosse e mal-estar	Sem registro de ITU
79	F	61 a	Dor em flanco direito e leve dispneia, náusea, vômito e diarreia	ITU
80	M	69 a	Paciente veio para colocação de SVD. Delírio não especificado, distúrbio psiquiátrico. Diurese espontânea	ITU
81	M	66 a	Tontura, mal-estar, edema. Alteração cognitiva e de consciência Comportamento inadequado e esquecimento	ITU
82	F	SR	Polaciúria, disúria, dor lombar esquerda, náusea, calafrio	ITU
83	F	11 a	Displasia multicística renal a direita; ureteroceles; nefroretectomia direita, incontinência urinária	ITU
84	F	26 a	Parto único espontâneo, tem contrações fortes. Trabalho de parto evoluiu de distócico para eutócico	ITU
85	F	SR	Hemodiálise	Sem registro de ITU
86	M	51 a	Urina escura, disúria, odor forte é raro. Refere perda de urina	ITU
87	F	46 a	Artralgia	Sem registro de ITU
88	F	62 a	Transplante renal; sem queixa	Sem registro de ITU
89	F	74 a	Mal-estar, tontura, desmaio pela dor nas articulações, vômitos, veio ao hospital para coleta de exames.	Sem registro de ITU
90	F	59 a	Revela alívio de dor	Sem registro de ITU
91	F	65 a	Sem queixa urinária	ITU

92	F	SR	Possui diabetes. Queixa-se de dispneia, cheiro ruim na urina	ITU
93	F	63 a	Incontinência urinária, perda da urina, HAS	ITU
94	F	66 a	Incontinência urinária por transbordamento, ITU	ITU
95	F	52 a	Paciente sente dores ósseas, refere diarreia e cólicas	ITU
96	F	44 a	Disúria, ardência ao urinar, hematúria, dor supra púbica e lombar baixa, polaciúria	ITU
97	F	31 a	Paciente apresenta urina de cor alaranjada, disúria, e aumento de volume submandibular. Tem dor pélvica não associada a micção. Dor lombar a esquerda de longa data.	ITU
98	F	57 a	Dor nas costas e urina com cheiro forte. Dor forte na região lombar a direita e na região inguinal	ITU
99	F	86 a	Teve AVC há 5 meses, apresenta ardência ao urinar, HAS	ITU
100	F	66 a	Incontinência urinária, um pouco de ardência urinária, polaciúria	ITU
101	F	49 a	Refere cefaleia frequente	ITU
102	F	34 a	Sintomas urinários, piúria e hematúria. Sarcoidose pulmonar em remissão	ITU
103	M	65 a	Urina com odor fétido, refere ardência, sente desejo de evacuar sem controle e irregular	ITU
104	F	38 a	Dor lombar bilateral, disúria, alteração na cor e odor da urina, hematúria. Refere saída do cálculo pela urina há uma semana	ITU
105	M	57 a	Insuficiência cardíaca congestiva. Tem diabetes	Sem registro de ITU
106	F	61 a	Inapetência e constipação	ITU
107	M	59 a	Cirurgia de prostatectomia radical. Sente dificuldade de iniciar jato urinário. Dor lombar	ITU
108	F	43 a	Sensação de queimação na região dorsal. Paciente tetraplégica. Teve múltiplas Infecções urinárias durante o ano. Suspeita de osteomielite	ITU
109	F	16 a	Dor epigástrica com queimação e náusea, tosse a noite. Dores torácicas, relata dispneia e sudorese, dor ao urinar e oligúria	ITU
110	F	1 a	Secreção nasal clara, tosse produtiva. Sem disfunção respiratória	ITU

111	F	29 a	Disúria e dor lombar	ITU
112	M	36 a	Paciente HIV positivo, tem hepatite C. Refere piora da força e mobilidade;	ITU
113	F	3 m	Espirros, fezes líquidas, febre não especificada	ITU
114	F	70 a	Aumento de volume abdominal e dispneia, relate disúria. Emagrecimento de 8 kg nos últimos 3 meses	ITU
115	F	68 a	Paciente em pós-operatório de aneurisma de aorta ascendente. Possui dor torácica com irradiação para o dorso, dispneia e ortopneia.	ITU
116	F	1 a	ITU de repetição, dor após urinar, irritabilidade, diminuição de frequência e quantidade urinária; inapetência	ITU
117	F	SR	Sintomas de ITU e dor não controlada na perna	ITU
118	F	72 a	HAS. Disúria, polaciúria, urgência, dor abdominal, mialgias, mal-estar geral e inapetência. Refere dispneia sem tosse.	ITU
119	F	31 a	Dor na região lombar, vômito, bexiga distendida, urina mal cheirosa	ITU
120	F	18 a	Disúria, odor fétido de urina, oligúria	ITU
121	F	49 a	Urina fétida, dor lombar, atraso menstrual	ITU
122	M	67 a	Dispneia, paciente confuso. Evento cerebrovascular agudo. Sem sintomas urinários. HAS e DM	ITU
123	F	20 a	Dor lombar e hipocôndrio direita. Ardência miccional/disúria	ITU
124	M	69 a	Infecção urinária	ITU
125	F	SR	Disúria e urgência urinária	ITU
126	F	54 a	Transplantada renal, complemento de tratamento de ITU	ITU
127	F	50 a	Cefaleia, disúria. Teve rim transplantado no ano anterior	ITU
128	F	57 a	HAS, obesidade. Incontinência urinária de esforço, espirro, tosse. ITU de repetição	ITU
129	F	46 a	Incontinência urinária de esforço, ardência miccional	ITU
130	F	SR	Disúria, polaciúria	ITU
131	F	53 a	Ardência ao urinar. Introito vaginal, adenocarcinoma de endométrio (faz radioterapia), teve sangramento vaginal	ITU
132	F	22 a	Dor em baixo ventre, mais à esquerda, disúria	Sem registro de ITU

133	F	22 a	Dor abdominal epigástrica em cólica, náusea, vômito, diarreia. Disúria terminal e urina escura. Cefaleia crônica	ITU
134	F	12 a	Sem sintomas urinários, apenas quadro febril. Cefaleia e vômito	ITU
135	F	15 a	Dor lombar, disúria e hematúria	ITU
136	F	47 a	Fez transplante renal a 2 anos. Diurese espontânea, disúria, fezes escurecidas, diarreia aquosa, tosse seca. Dor em baixo ventre	ITU
137	M	52 a	Diagnóstico: meningite pneumocócica possível anaeróbico	ITU
138	F	14 a	Dor intensa na fossa ilíaca direita com irradiação para perna e vômitos. Diagnóstico: apendicite aguda	Sem registro de ITU
139	F	17 a	ITU na gestação	ITU
140	F	51 a	Dores abdominais não especificadas	Sem registro de ITU
141	F	48 a	Paciente HIV positivo. ITU na internação, sepse. Doença pelo HIV resultando em encefalopatia.	ITU
142	M	40 a	Teve pielonefrite há um mês. Dor em flanco esquerdo com pontadas, disúria, hematúria. Refere náuseas e ardência uretral	ITU
143	F	8 a	Restrição a movimento articular. Cefaleia	Sem registro de ITU
144	F	76 a	HAS, disúria, ardência ao urinar, dor abdominal	ITU
145	F	60 a	Diabetes, histórico de HAS. Calafrios, sintomas urinários e dor lombar	ITU
146	F	14 a	Gestação. Dor em flancos, dispneia, disúria, oligúria e cheiro forte na urina	ITU
147	M	35 a	Edema no testículo. Trauma na região genital, hematúria, dor no testículo.	Sem registro de ITU
148	F	45 a	Dor abdominal, cefaleia, disúria, ardência urinária, hematúria.	ITU
149	F	39 a	Fístula vesico-vaginal. Histerectomia atual. Refere dor	ITU
150	M	58 a	Tem hepatite (está na fila para transplante). Internou com choque, ascite, dor abdominal, insuficiência ventilatória e acidose importante. Septicemia.	Sem registro de ITU
151	F	46 a	Disúria, em tratamento de ITU, dor nas costas	ITU
152	M	27 a	HIV positivo. Refere disartria	ITU

153	F	53 a	Dor na coluna lombar, dor em planta dos pés, dor a palpação de região da fáscia plantar bilateral e entre cabeças de 2 e 3 metatarsos bilateral.	Sem registro de ITU
154	F	70 a	Refere melhora na dor na coluna	Sem registro de ITU
155	F	43 a	HAS crônica, incontinência urinária, sangramento pelo umbigo.	ITU
156	F	26 a	Dor região lombar, irradiando para hipocôndrio direito. Vômito	ITU
157	F	34 a	Disúria, recupera-se de cesárea	ITU
158	F	49 a	Dor na região lombar, sangramento	Sem registro de ITU
159	F	61 a	Dispneia e dor torácica. HAS. Doença pulmonar obstrutiva crônica, com exacerbação aguda não especificada.	Sem registro de ITU
160	F	26 a	Infecção do trato urinário	ITU
161	F	88 a	Urina turva, ardência ao urinar, polaciúria, dor em baixo ventre, ITU de repetição	ITU
162	F	87 a	HAS, está em tratamento para ITU	ITU
163	F	24 a	Dor em flancos. HAS crônica, disúria, ITU de repetição	ITU
164	M	58 a	Colangite. Desconforto em região escrotal	Sem registro de ITU
165	F	47 a	ITU de repetição	ITU
166	F	84 a	Delirium não especificado, tosse, cefaleia. Diagnóstico: Broncopneumonia não especificada.	ITU
167	F	24 a	Dor epigástrica	ITU
168	M	72 a	Tem rim transplantado e insuficiência renal crônica	ITU
169	F	55 a	Consulta	Sem registro de ITU
170	F	60 a	Desconforto em baixo ventre e disúria. HAS	ITU
171	M	41 a	Prostatite crônica, urina fétida, ITU	ITU
172	F	62 a	HAS. Ausência do rim esquerdo. Vem para consulta de rotina	Sem registro de ITU
173	F	46 a	Medicina ocupacional	Sem registro de ITU
174	M	51 a	Obesidade, HAS, poliúria, polidipsia, polifagia, disúria. Suspeita de ITU e diabetes	ITU
175	F	80 a	Dor em baixo ventre e lombar, sangramento vaginal, disúria	ITU

176	F	65 a	Tem artrite reumatoide. Refere dor em joelho esquerdo, urina fétida e polaciúria	ITU
177	F	52 a	Está tratando ITU. Dor em baixo ventre, dor a palpação da bexiga, cefaleia, náusea, mal-estar	ITU
178	F	57 a	Tem rim transplantado. Disúria, urina com cheiro forte	ITU
179	F	35 a	Tem rim transplantado	ITU
180	F	39 a	Dor	ITU
181	F	4 a	Interna para quimioterapia. Tem leucemia linfoblástica aguda. Sondagem é realizada com dificuldade. Bexiga neurogênica	ITU
182	F	27 a	HIV positivo. Internação psiquiátrica. Distúrbio psiquiátrico, psicose	Sem registro de ITU
183	F	33 a	Carcinoma de vias biliares. Dor abdominal, náusea, vômito. Fará cirurgia de retirada de tumor	ITU
184	F	10 a	Dor abdominal em região epigástrica, náusea, prurido em região inguinal, disúria	ITU
185	F	29 a	Dor abdominal e pélvica, lesão perineal, paciente HIV positivo. Abscesso anal. Febre	Sem registro de ITU
186	M	77 a	Hematúria	ITU
187	M	20 a	Pólipo de cólon. Internação para cirurgia de colectomia total. Tem dor abdominal	Sem registro de ITU
188	F	56 a	Em acompanhamento de síndrome nefrótica	Sem registro de ITU
189	F	33 a	Realização de exames	Sem registro de ITU
190	F	22 a	Dor lombar progressiva, físgadas. Sem disúria	ITU
191	F	60 a	HAS, tem rim transplantado há alguns anos.	ITU
192	F	22 a	Gestante. Pielonefrite	ITU
193	M	44 a	HIV positivo, HAS. ITU após orquite	ITU
194	F	5 m	Crise convulsiva. Coriza, náusea, vômito. Diagnóstico: infecção bacteriana não especificada	Sem registro de ITU
195	F	22 a	HAS, obesidade, sem queixas urinárias	Sem registro de ITU
196	F	67 a	HAS. Neoplasia maligna da mama	ITU
197	F	62 a	Refere dores articulares e musculares. HAS	Sem registro de ITU

198	F	59 a	Colangite, Pancreatite aguda biliar, abscesso hepático. HAS. Realizou cirurgia para retirada de cálculo e outros procedimentos	Sem registro de ITU
199	F	17 a	Neoplasia maligna dos ossos da pelve (sarcoma de ewing), está em quimioterapia. Relata disúria e hematúria	ITU
200	F	41 a	Cefaleia intensa, melanoma maligno invasivo da pele (faz radioterapia), retenção urinária devido ao tratamento, sondagens vesicais.	ITU
201	F	45 a	Avaliação para ser doadora de órgão para o filho. HAS	Sem registro de ITU
202	F	61 a	HAS. Disúria e odor fétido e escuro.	ITU
203	F	52 a	Neuromielite óptica, ardência urinária, alteração de cor e odor	ITU
204	F	75 a	ITU, choque séptico, disúria, dispneia, incontinência urinária.	ITU
205	M	86 a	HAS, melhorou dos sintomas urinários	ITU
206	F	79 a	HAS, dor pélvica e perineal, urina fétida, polaciúria, piúria	ITU
207	F	71 a	Depressão, transtorno bipolar	Sem registro de ITU
208	M	42 a	Dificuldade de urinar, disúria, dor lombar, urina escura e odor fétido	ITU
209	F	7 a	Fibrose cística com manifestações pulmonares e prolapso anal. Interna para cirurgia de correção de prolapso. Dor abdominal	Sem registro de ITU
210	F	58 a	Fratura da diáfise da tíbia. Interna para realizar osteossíntese de fêmur. Urina de odor forte e piúria	ITU
211	F	64 a	Urina com aspecto purulento, dor, coriza, escarro amarelo	ITU
212	F	69 a	Dispneia. Tem HAS. Insuficiência cardíaca congestiva	Sem registro de ITU
213	M	59 a	Abscesso região inguinal esquerda	Sem registro de ITU
214	F	26 a	Aborto retido. Sangramento vaginal intenso. Infecção do trato vaginal	Sem registro de ITU
215	M	69 a	Consulta, tem rim transplantado. Paciente cardiopata	Sem registro de ITU
216	M	76 a	Septicemia não especificada, ITU, piúria e escara infectada	ITU
217	F	31 a	Parto espontâneo cefálico	Sem registro de ITU
218	F	11 a	Mal-estar, diminuição da micção, dor em região lombar	ITU

219	F	21 a	Consulta de pré-natal	Sem registro de ITU
220	F	69 a	Dor lombar, irradiada para abdome, disúria. HAS	ITU
221	F	57 a	Impressão de ITU. HAS	ITU
122	F	63 a	Paciente teve ITU por <i>Klebsiela</i> há um mês	Sem registro de ITU
123	F	43 a	Sintomas urinários, mas sem febre.	ITU
224	F	39 a	Transtorno bipolar	Sem registro de ITU
225	F	49 a	Teve ITU há uns dias, continua com fisgadas na região lombar. Dores lombares	ITU
226	F	83 a	Dor abdominal, vômito. Tem neoplasia de intestino.	ITU
227	F	25 a	Internação por queimadura de trato respiratório e de terceiro grau da mão. Realização de enxerto e cirurgias	Sem registro de ITU
228	M	72 a	HAS. Ardência urinária, incontinência parcial, esvaziamento vesical incompleto. Após alguns foi diagnosticado estenose uretral	Sem registro de ITU
229	M	62 a	Doença renal crônica. Urina turva e odor fétido eventual	ITU
230	F	73 a	Hidronefrose com estreitamento de ureter. HAS	ITU
231	F	25 a	Dor em baixo ventre. Gestação	ITU
232	F	36 a	Dor abdominal em baixo ventre. HAS	Sem registro de ITU
233	F	26 a	Dor lombar bilateral e hematúria.	ITU
234	M	74 a	Hematúria, dor na região da bolsa escrotal, fez um procedimento de biópsia recente	ITU
235	F	58 a	Interna por celulite em membro inferior direito e Erisipela, apresenta diarreia. Na internação apresentou oligúria e perda da função renal	ITU
236	F	56 a	Interna por outras Encefalite, mielite e encefalomielite. Apresentou poliúria e sepse urinária	ITU
237	F	59 a	Hemorragia subaracnóidea proveniente de sifão e da bifurcação da carótida	Sem registro de ITU
238	F	82 a	Prostração, febre	ITU
239	F	45 a	Tem transplante renal há 2 anos. Interna por ITU. Dores, disúria, leucocitúria. Piora da função renal.	ITU
240	F	28 a	Paciente gestante, consulta de acompanhamento	Sem registro de ITU

241	M	90 a	Paciente com noctúria	ITU
242	M	71 a	Poliúria, incontinência urinária. Hematúria após sondagem	ITU
243	F	88 a	Interna por Insuficiência cardíaca	Sem registro de ITU
244	F	2 a	Febre não especificada, dor abdominal, náusea, amigdalite há uns dias.	ITU
245	M	61 a	Durante a internação, relata ardência urinária, urina fétida.	ITU
246	M	74 a	Teve rim transplantado há alguns anos. Teve ITU há alguns dias antes da consulta	Sem registro de ITU
247	M	63 a	Interna devido à piora da função renal e ITU. Disúria, diurese com odor fétido, ardência miccional.	ITU
248	F	58 a	Ardência miccional, hematúria	ITU
249	F	28 a	Internou para cesariana. Lesão do trato urinário por sonda.	Sem registro de ITU
250	F	57 a	Suspeita de ITU. Nega sintomas urinários. Tem rim transplantados há alguns anos.	ITU
251	F	59 a	Tem ITU de repetição. Nega sintomas urinários.	Sem registro de ITU
252	F	55 a	Interna para fazer ampliação vesical. Disfunção neuromuscular não especificada. Hematúria e eliminação prejudicada relacionada a lesão no trato urinário. Refere desconforto em região supra púbica após retirada da sonda.	Sem registro de ITU
253	F	42 a	Neoplasia maligna em mama, faz quimioterapia. Está em tratamento profilático para ITU	Sem registro de ITU
254	F	19 a	Gravidez prolongada por posição errada do feto. Parto espontâneo.	Sem registro de ITU
255	F	18 a	Dor aguda em fossa ilíaca à direita. Refere náusea	ITU
256	F	47 a	Dor abdominal intensa à esquerda em queimação, com distensão abdominal, disúria, urinando pouco, náusea.	ITU
257	M	53 a	Teve rim transplantado há alguns anos. Interna por proteinúria nefrótica com piora da função renal.	Sem registro de ITU
258	F	34 a	HIV positiva. Tem rim transplantado	ITU
259	F	56 a	ITU de repetição com sintomas urinários	ITU
260	F	63 a	Discopatia degenerativa. ITUs de repetição, com disúria e incontinência urinária	ITU

261	F	70 a	Dormência e membros inferiores. Dor abdominal depois que realizou colecistectomia.	Sem registro de ITU
262	F	38 a	Relata cefaleia, disúria eventual	ITU
263	F	52 a	Tem rim transplantado há alguns anos.	ITU
264	F	65 a	Interna por neoplasia maligna secundária de pulmões e neoplasia de cólon. Na internação apresenta dor em baixo ventre e disúria	ITU
265	F	SR	Consulta	Sem registro de ITU
266	F	87 a	Diverticulose crônica	Sem registro de ITU
267	F	78 a	Trazida pelo SAMI com dispneia, insuficiência respiratória atribuída a insuficiência cardíaca, foi realizado cateteres. Diagnóstico: doença isquêmica crônica do coração	Sem registro de ITU
268	F	35 a	Dor lombar irradiante, Dor lombar com alívio ao urinar, corrimento mal cheiroso	ITU
269	F	58 a	Sem queixas urinárias	ITU
270	F	84 a	Urina avermelhada e dor nas articulações. Diagnóstico: Neoplasia renal a esquerda	Sem registro de ITU
271	F	46 a	Dor abdominal, náusea e vômito	ITU
272	F	43 a	Sem sintomas urinários	ITU
273	F	66 a	Bacteriúria assintomática	Sem registro de ITU
274	F	88 a	Incontinência urinária mista. Consulta de retorno informando melhora de ITU	ITU
275	F	44 a	Teve ITU tratada na última internação. Apresenta dor na região lombar	ITU
276	F	20 a	Dor abdominal, disúria, diarreia	ITU
277	F	85 a	Sem sintomas urinários	ITU
278	F	36 a	Dor em flanco direito, sentiu urgência miccional nos últimos dias. Diagnóstico: cisto do corpo lúteo.	Sem registro de ITU
279	F	40 a	Desconforto miccional, disúria, está gestando	ITU
280	M	76 a	Tem transplante renal. Consulta para ver como está. Com fusão mental.	ITU
281	F	28 a	Dor lombar, pélvica, secreção vaginal escura	ITU
282	F	45 a	Câncer de mama. Quimioterapia adiada por ITU	ITU

283	F	40 a	Calculose do rim	Sem registro de ITU
284	M	53 a	Teve rim transplantado há meses. Retorno de consulta	Sem registro de ITU
285	F	51 a	Dor abdominal, náuseas, vômitos, diarreia, doença policística hepato renal	ITU
286	F	46 a	Contaminação da urina, sem queixas urinárias	Sem registro de ITU
287	F	60 a	Tem nefrectomia esquerda. Nega sintomas urinários	Sem registro de ITU
288	F	63 a	Não apresenta disúria. Bacteriúria assintomática	Sem registro de ITU
289	M	69 a	ITU mais perda da função renal	ITU
290	F	51 a	ITU de repetição. Tratamento para ITU sem melhora. Dor em baixo ventre.	ITU
291	M	57 a	Tem rim transplantado há 3 anos. Calculose de via biliar. Realizou colecistectomia. Há piora da função renal	Sem registro de ITU
292	M	47 a	Teve transplante renal há alguns meses. Paciente retorna para consulta, sem queixa	Sem registro de ITU
293	M	48 a	Sangramento oral com presença de coágulos devido a neoplasia malina da língua	Sem registro de ITU
294	F	25 a	Dor lombar e disúria	ITU
295	M	49 a	Sintomas miccionais com perda de função renal, presença de secreção amarelada no pênis, dor infrapeniana, colocada cistotomia há alguns meses	ITU
296	M	20 a	Alteração da eliminação urinária, relacionado à prejuízo neuromuscular	Sem registro de ITU
297	M	63 a	Teve rim transplantado há 3 anos	Sem registro de ITU
298	M	78 a	Internou por hiperplasia prostática, tem IRA, realizou prostatectomia	ITU
299	M	67 a	Disúria, urina escura	ITU
300	F	53 a	Relata sintomas urinários irritativos com incontinência	ITU
301	F	70 a	Interna por neoplasia maligna do canal anal. Apresenta quadro de sepse de múltiplos focos. Possui adenocarcinoma de pleura. Diurese por SDV	ITU
302	F	47 a	Interna por linfoma não Hodgkin difuso. Apresenta cefaleia, neutropenia febril.	Sem registro de ITU
303	M	69 a	Incontinência urinária aos esforços. Diminui perda urinária após aumento da dose de Imipramina	ITU

304	F	15 a	Dor lombar à direita	Sem registro de ITU
305	F	51 a	Disúria contínua, prurido no intróito, sem corrimento, dor lombar, polaciúria, noctúria	ITU
306	F	51 a	Refere disúria, polaciúria, urina turva com odor forte, náuseas	ITU
307	M	57 a	Dor lombar, disúria	ITU
308	F	61 a	Interna por congestão passiva crônica do fígado, quadro de cirrose hepática e encefalopatia hepática	Sem registro de ITU
309	F	62 a	Consulta por obesidade grau II e pressão alta	Sem registro de ITU
310	F	50 a	Refere tosse com escarro amarelado e episódio de hipoglicemia. Teve rim transplantado há 3 anos.	Sem registro de ITU
311	F	20 a	Dor abdominal que irradia para lombar e desconforto urinário leve	Sem registro de ITU
312	F	10 a	Interna por neoplasia maligna secundária do rim e pelve renal. Dor em região epigástrica, vômitos, ardência para urinar. Realiza radioterapia	ITU
313	M	60 a	Interna por hemorragia subaracnóidea não especificada, apresenta cefaleia, aneurisma, confusão mental.	Sem registro de ITU
314	F	3 a	Disúria e dor em baixo ventre, aumento da frequência urinária	ITU
315	F	40 a	Confusão mental e alteração de comportamento	Sem registro de ITU
316	F	55 a	Disúria, em tratamento para ITU, urina com odor forte	ITU
317	M	70 a	Interna devido à crise convulsiva. Paciente diz que não estava fazendo uso correto da medicação. Relata disúria	ITU
318	F	51 a	Dormência e formigamento no corpo, palpitações seguidas de desmaio com relaxamento do esfíncter e sialorreia.	ITU
319	F	38 a	Dor de cabeça, falta de ar e dor em braço direito. Doença pelo vírus da imunodeficiência humana HIV não especificada	ITU
320	F	9 a	Paciente assintomática, tem síndrome de Cushing secundário a uso de corticoide	Sem registro de ITU
321	F	57 a	Sem sintomas urinários. Teve rim transplantado há alguns anos	ITU
322	F	45 a	Tem rim transplantado	ITU

323	F	62 a	Diagnóstico: neoplasia de estômago e reto. Queixa-se de dor abdominal	ITU
324	F	69 a	Não tomou medicamentos anti-hipertensivos. Tem rim transplantado desde 2012	ITU
325	F	62 a	Dor em mãos, joelhos e quadris	ITU
326	F	18 a	Gestante com feto com gastroquise, tratando ITU	ITU
327	F	54 a	Tem rim único, nefrolitíase, sem queixas urinárias	Sem registro de ITU
328	F	59 a	Anemia	Sem registro de ITU
329	F	29 a	Doença de Crohn do intestino delgado, realizou cirurgia. Apresenta vômito e diarreia pela dor	Sem registro de ITU
230	F	23 a	Refere urina turva e com odor fétido	ITU
331	F	17 a	Dor lombar baixa, hematúria, disúria, náusea, vômito e tosse seca	ITU
332	M	65 a	Retenção urinária, teve neoplasia da próstata, realiza biópsia prostática, hematúria, dor	ITU
333	M	64 a	Retenção urinária, falta de ar, diurese mal cheirosa, disúria, dor em baixo ventre, oligúria, sepse urinária	ITU
334	F	68 a	Dor para urinar. Há 3 dias apresentou distensão abdominal e fezes escuras com odor fétido	Sem registro de ITU
335	F	62 a	Colangite, neoplasia maligna de cabeça do pâncreas. Urina escura, febre, vômito	Sem registro de ITU
336	M	64 a	Paciente com glioma de alto grau, apresentou crise convulsiva, faz radioterapia	ITU
337	F	2 a	Dor para urinar, tosse, obstrução nasal, piúria	ITU
338	M	76 a	Pneumonite por alimento ou vômito. Insuficiência respiratória, sepse urinária	ITU
339	F	60 a	Paciente assintomática, meningioma ressecado em acompanhamento cirúrgico.	Sem registro de ITU
340	F	1 a	Eritema, febre	ITU
341	F	37 a	Disúria e polaciúria	ITU
342	F	80 a	Prolapso uterino e ITU de repetição	ITU
343	F	60 a	Relata sintomas respiratórios virais, sem melhora, presença de tosse, mialgia e expectoração	ITU

344	F	46 a	Dor lombar a direita, rim único.	ITU
345	M	56 a	Teve transplante renal em 2012. Sem queixas na consulta.	Sem registro de ITU
346	M	47 a	Episódio de sangramento anal.	ITU
347	F	49 a	Teve transplante renal em 2001. Clinicamente estável	Sem registro de ITU
348	F	64 a	Plano de nefrectomia	ITU
349	M	SR	Paciente com Insuficiência renal crônica. Na consulta refere desejo de transplantar rim logo para sair da diálise	ITU
350	F	35 a	Internada eletivamente para realizar nefrectomia videolaparoscopia devido a rim excluso, ureterolitíase.	ITU
351	F	75 a	Interna por estenose da valva aórtica. Apresenta insuficiência renal aguda	ITU
352	F	44 a	Nega sintomas urinários	Sem registro de ITU
353	M	68 a	Dor lombar a direita	ITU
354	F	88 a	Piora do controle da diabetes	Sem registro de ITU
355	F	18 a	Dor abdominal	ITU
356	M	74 a	Tem adenocarcinoma acinar usual da próstata. Consulta oftalmológica	Sem registro de ITU
357	M	54 a	Teve transplante renal em 2012. Paciente sem queixas. Bom estado geral, assintomático.	Sem registro de ITU
358	F	42 a	Teve rim transplantado em 2009. Função renal estável	Sem registro de ITU
359	F	38 a	Insuficiência renal crônica, interna para transplante de rim. Apresentou disúria e dor no local do enxerto. Eliminação urinária prejudicada devido a prejuízo neuromuscular	ITU
360	M	84 a	Interna por neoplasia maligna da bexiga para realizar ressecção transuretral de tumor vesical. Durante internação apresentou hematúria. Dor aguda relacionada a trauma	ITU
361	F	39 a	Teve rim transplantado em 2012, interna por investigação de proteinúria, função renal estável	ITU
362	F	66 a	Paciente HIV positiva. Interna por embolia gordurosa. Apresenta septicemia não especificada durante a internação, e apresenta disúria, hematúria, oligúria, IRA, diarreia	ITU

363	M	86 a	Teve AVC há um ano. Na consulta não apresenta alterações clínicas	Sem registro de ITU
364	F	50 a	Relata cervicalgia e cefaleia de longa data, parestesias na mão esquerda. Impressão: cervicobraquialgia	Sem registro de ITU
365	F	55 a	Dor nos joelhos e dificuldade para deambular	ITU
366	M	55 a	Realizou ureteroscopia, eventual cólica renal. Cálculo de rim, provável retropulsão para rim	ITU
367	F	53 a	Possuiu artrite reumatoide, refere sintomas urinários irritativos	ITU
368	F	15 a	Dor abdominal e pélvica de caráter constante, com irradiação para região anterior da coxa. Está constipada. Nega disúria	ITU
369	F	63 a	Nefropatia diabética e hipertensiva	ITU
370	F	86 a	Mal-estar, síncope e vômito. Refere disúria	ITU
371	F	55 a	Incontinência urinária. Dor em pés e mãos sem edema. Teve pielonefrite há uns dias	ITU
372	M	60 a	Coração transplantado na internação. Citomegalovírus, septicemia não especificada	ITU
373	F	75 a	Interna por estenose da valva aórtica. Retenção urinária	ITU
374	F	69 a	Interna com quadro de ITU e artrite, dor aguda, disúria, dor articular. Insuficiência renal crônica	ITU
375	M	72 a	Interna por neoplasia maligna de próstata. Palidez, hipotensão, poliúria, dispneia	ITU
376	F	8 a	Dor abdominal, disúria	ITU
377	F	43 a	Hipertensão gestacional sem protenúria significativa. DM gestacional. Inicia tratamento profilático para ITU. Nega queixas urinárias	ITU
378	F	62 a	Insuficiência renal crônica (nefropatia diabética), confusão, náusea, inapetência. Diminuição do volume urinário. Piora da função renal	ITU
379	F	52 a	Paciente interna com quadro de pielonefrite, dor, vômito, cólica e ardência ao urinar, dor lombar.	ITU
380	F	23 a	Cólica renal, tem duplo J, disúria, dor lombar e supra-púbica	ITU
381	F	41 a	Teve transplante de rim em 2012	Sem registro de ITU

382	F	16 a	Nega sintomas urinários. Rim único. Médico opta por não tratar ITU por falta de sintomas.	Sem registro de ITU
383	F	46 a	Refere dor contínua na palma das mãos acompanhada de edema, relata dor abdominal	ITU
384	F	71 a	Possui poliartrite e osteoporose. Nega rigidez	ITU
385	F	28 a	Função renal reduzida. Tem dor lombar e sintomas urinário	ITU
386	F	34 a	DM gestacional, faz pré-natal, obesidade. Nega ardência urinária, refere leucorreia mal cheirosa, dor em fossa ilíaca	Sem registro de ITU
387	F	10 a	Consulta oftalmológica, tem AIG em remissão ocular e articular. Nega sintomas urinários	Sem registro de ITU
388	F	57 a	Neoplasia maligna de mama, fazendo radioterapia. Disúria, polaciúria e hematúria	ITU
389	F	64 a	Teve rim transplantado na década de 90. Relata disúria, vômito e mal-estar.	ITU
390	F	60 a	Teve rim transplantado em 2004. Refere úlcera em perna direita.	Sem registro de ITU
391	M	64 a	Teve rim transplantado em 2002. Refere tosse, chiado no peito e coriza. Nega sintomas urinários. Piora da função renal	Sem registro de ITU
392	F	7 a	Meningoencefalite crônica em tratamento e meningite fúngica. Dor abdominal e febre	ITU
393	F	68 a	Consulta reumatológica	ITU
394	F	58 a	HIV positivo. Paciente refere melhora da diarreia	Sem registro de ITU
395	F	86 a	Interna por Insuficiência cardíaca congestiva descompensada. Durante internação paciente apresentou disúria	ITU
396	F	56 a	Teve transplante de rim há uns meses. Proteinúria após transplante e piora da função renal	Sem registro de ITU
397	M	42 a	Dor lombar, disúria e polaciúria. Suou a noite, mas não aferiu temperatura.	ITU
398	F	33 a	Refere odor fétido, coloração acastanhada e corrimento vaginal desde início da gestação.	Sem registro de ITU
399	M	56 a	Tem doença renal crônica pós renal. Não apresenta queixas urinárias.	Sem registro de ITU
400	M	62 a	Interna por prostatite aguda. Relata tontura, mal-estar e retenção urinária.	Sem registro de ITU

			Apresentou bacteremia pós biópsia prostática.	
401	F	80 a	Faz radioterapia (adenocarcinoma de pulmão). Refere náusea, disúria e dor lombar	ITU
402	F	58 a	Piora da continência urinária, não consegue segurar urina, disúria, dor em baixo ventre	ITU
403	F	67 a	Interna por icterícia e lesão invasiva das vias biliares	Sem registro de ITU
404	M	57 a	Interna por neoplasia maligna da próstata, realiza prostatectomia radical.	Sem registro de ITU
405	F	22 a	Interna por pré-eclâmpsia. Realiza cesariana	ITU
406	F	66 a	Paciente HIV positiva. Possui rim esquerdo não funcionando	ITU
407	F	39 a	Teve rim transplantado em 2001. Paciente estável clinicamente e sem queixas	Sem registro de ITU
408	F	76 a	Interna por delirium não especificado por possível aspiração. ITU, retenção urinária	ITU
409	F	2 a	Disúria, poliúria, diarreia, gastroenterite	ITU
410	M	68 a	Interna por neoplasia maligna de próstata.	Sem registro de ITU
411	M	32 a	ITUs febris de repetição	ITU
412	F	31 a	HIV positivo. Fazendo pré-natal	Sem registro de ITU
413	M	34 a	Interna por ITU.	ITU
414	F	45 a	Paciente HIV positivo, interna por Criptococose cerebral e septicemia não especificada	ITU
415	F	18 a	Vaginite, vulvite, vulvovaginite, inflamação de pequenos lábios, cistite. Ardência e leucorreia	ITU
416	F	55 a	Teve transplante renal há um mês. Paciente sem queixas.	ITU
417	F	54 a	Disúria, dor torácica direita, eliminação urinária prejudicada e inapetência.	ITU
418	F	75 a	Interna por AVC. Hemiparesia à esquerda	ITU
419	F	52 a	Interna com dor localizada em outras partes do abdômen inferior, vômitos. Paciente séptica, com impressão de ITU com foco infeccioso a descobrir.	ITU
420	F	24 a	Mal-estar, vômito, dor abdominal, taquicardia, hipotensão e constipação	ITU

421	M	11 a	Hematúria e edema testicular. Diagnóstico: orquite, epididimite e ITU	ITU
422	M	66 a	Paciente sem queixas, apenas relata discreta ardência urinária. Presença de cistos nos sins. Possui nefrolitíase	ITU
423	M	72a	Paciente renal crônico não dialítico. Refere disúria, jato urinários fraco, esforço miccional e esvaziamento incompleto	ITU
424	F	77 a	Possui doença renal crônica. Interna por acidente isquêmico cerebral. Refere disúria	ITU
425	M	49 a	Dor lombar e febre. Fez procedimento de colocação de cateter duplo J e ureterolitotomia	ITU
426	F	53 a	Paciente refere dor eventual em flanco direito, disúria, polaciúria, hematúria e febre	ITU
427	F	56 a	Queixa-se de disúria e lombalgia com irradiação para região inguinal pior aos esforços	ITU
428	M	72 a	Paciente refere jato forte, sem esforço miccional, noctúria, sem gotejamento pós-miccional.	ITU
429	F	1 a	Criança com febre alta, tremores e leucocitúria	ITU
430	F	8 a	Febre alta e convulsão. Sem queixa de dor abdominal, vômito	ITU
431	F	24 a	Paciente transplantada de rim desde 2007. Febre, disúria, piora da função renal	ITU
432	F	62 a	Tem neoplasia maligna de mama. Apresentou precordialgia irradiada para região torácica posterior, com febre	ITU
433	F	54 a	Paciente queixa-se de sintomas urinários (disúria e polaciúria)	ITU

SR: sem registro.

ANEXO A - Protocolo n° 0215.0.001.00010 de aprovação prévia da comissão de ética em pesquisa do HCPA.

Andamento do projeto - CAAE - 0215.0.001.000-10				
Título do Projeto de Pesquisa				
Estabelecimento de uma nova análise de risco associando o uso da inteligência artificial (redes neurais artificiais) bacteriologia e técnicas de PCR (reação da cadeia de polimerase) para classificação, gerenciamento e predição de infecções urinárias em humanos				
Situação	Data Inicial no CEP	Data Final no CEP	Data Inicial na CONEP	Data Final na CONEP
Aprovado no CEP	20/07/2010 16:46:56	11/01/2011 13:25:11		
Descrição	Data	Documento	Nº do Doc	Origem
1 - Envio da Folha de Rosto pela Internet	04/02/2010 15:47:25	Folha de Rosto	FR316551	Pesquisador
2 - Recebimento de Protocolo pelo CEP (Check-List)	20/07/2010 16:46:56	Folha de Rosto	0215.0.001.000-10	CEP
3 - Protocolo Aprovado no CEP	11/01/2011 13:25:11	Folha de Rosto	100315	CEP