



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM**  
**DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS E TOXICOLÓGICAS**  
**CURSO DE FARMÁCIA**

**ANA PAULA DOS SANTOS**

**CARACTERIZAÇÃO DAS INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO**  
**DIAGNOSTICADAS EM UM LABORATÓRIO UNIVERSITÁRIO**

**FORTALEZA**

**2016**

ANA PAULA DOS SANTOS

CARACTERIZAÇÃO DAS INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO DIAGNOSTICADAS  
EM UM LABORATÓRIO UNIVERSITÁRIO

Monografia apresentada ao Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para a obtenção do título de Farmacêutico.

Orientador: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Renata de Sousa Alves.

FORTALEZA

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca Universitária  
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

- S233c Santos, Ana Paula dos.  
Caracterização das infecções do trato urinário diagnosticadas em um laboratório universitário / Ana Paula dos Santos. – 2016.  
57 f. : il.
- Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Curso de Farmácia, Fortaleza, 2016.  
Orientação: Profa. Dra. Renata de Sousa Alves.
1. Infecção do trato urinário. 2. Urinocultura. 3. Teste de suscetibilidade aos antimicrobianos. I. Título.  
CDD 615
-

ANA PAULA DOS SANTOS

CARACTERIZAÇÃO DAS INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO DIAGNOSTICADAS  
EM UM LABORATÓRIO UNIVERSITÁRIO

Monografia apresentada ao Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para a obtenção do título de Farmacêutico.

Orientador: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Renata de Sousa Alves.

Aprovada em: \_\_/\_\_/\_\_\_\_.

BANCA EXAMINADORA

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Renata de Sousa Alves (Orientador)

Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Teresa Maria de Jesus Ponte Carvalho

Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Roxelane Teles Martins

Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

A Deus.

À minha família.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por todas as graças a mim concedidas durante a vida, especialmente por ter me dado sabedoria e a oportunidade de concluir mais essa etapa.

Aos meus pais, Pedro e Dete, e aos meus irmãos, Antônio, Humberto e Gilberto, por todo amor, apoio incondicional, confiança e investimento na minha educação.

Aos meus amigos, colegas de faculdade e colegas de residência, por todo apoio, cumplicidade, companheirismo e momentos felizes durante essa jornada.

A todos os professores que me acompanharam durante a vida escolar e acadêmica, por facilitarem de forma grandiosa o meu aprendizado e contribuírem também para essa conquista, em especial a professora Renata de Sousa Alves, pela excelente orientação na execução desse trabalho e pelo grande exemplo como pessoa e educadora. Às professoras Tamara Gonçalves de Araújo e Nirla Rodrigues Romero, pelo aprendizado, incentivo, apoio e orientação em outros trabalhos. E às professoras Roxeane Teles Martins e Teresa Maria de Jesus Ponte Carvalho, membros da banca examinadora, pelo apoio a esse trabalho, pelo tempo dedicado a sua avaliação e pelas preciosas considerações.

## RESUMO

A infecção do trato urinário é uma patologia bastante comum em ambos os sexos e todas as idades, caracterizada pela colonização microbiana do trato urinário dos indivíduos, especialmente por enterobactérias como a *Escherichia coli*. Qualquer condição que venha a interromper o fluxo urinário normal ou o esvaziamento da bexiga, ou ainda, facilitar o acesso de microrganismos ao trato urinário, predispõe o indivíduo a essas infecções. A identificação dos uropatógenos mais frequentes numa dada localidade e a determinação do perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos são aspectos de grande relevância na prática clínica, pois influenciam a escolha da terapia adequada e o sucesso do tratamento. A fim de incrementar e atualizar essas informações, o presente trabalho visou caracterizar as infecções urinárias em pacientes diagnosticados no Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas Prof. Dr. Eurico Litton Pinheiro de Freitas (LACT). Para isso foi realizado um estudo descritivo e retrospectivo, utilizando como instrumento a segunda via dos laudos de urinocultura realizados no laboratório no período de 2013 a 2015. O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará pela Resolução N° 466 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde. Foram analisadas 385 urinoculturas realizadas no período, das quais 29,6% foram positivas. As mulheres foram as mais acometidas, correspondendo a 73,7% dos casos diagnosticados. Os três uropatógenos mais frequentes foram *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*, com percentuais de 57,0%, 15,8% e 8,8%, respectivamente. No teste de suscetibilidade aos antimicrobianos, os microrganismos isolados foram mais sensíveis aos fármacos meropenem (90,5%), cefepime (83,3%) e ceftazidima (80,5%), por outro lado, foram mais resistentes à tetraciclina (80,8%), ampicilina (72,6%), cefalotina (67,1%) e outros, dentre eles alguns fármacos de primeira escolha para o tratamento dessa patologia, como o sulfametoxazol-trimetoprim, limitando seu uso na terapia. Essas informações são de muita valia no tratamento, bem como no controle do aumento da resistência aos antimicrobianos, mas necessitam de constante monitoramento, por estarem em constante mudança.

**Palavras-chave:** Infecção do trato urinário. Urinocultura. Teste de suscetibilidade aos antimicrobianos.

## ABSTRACT

The urinary tract infection is a common disease in both sexes and all ages, characterized by microbial colonization of the urinary tract of individuals, especially enterobacteria such as *Escherichia coli*. Any condition that may disrupt the normal urinary flow and bladder emptying, or even microorganisms facilitate access to the urinary tract, predisposes the individual to these infections. The identification of the most frequent uropathogens in a given locality and determination of antimicrobial susceptibility profile are aspects of great importance in clinical practice, as they influence the choice of appropriate therapy and treatment success. In order to improve and update this information, this study aimed to characterize urinary infections in patients diagnosed in the Clinical Laboratory and Toxicological Prof. Dr. Litton Eurico Pinheiro de Freitas (LACT). For this we performed a descriptive and retrospective study, using as a tool to duplicate the urine culture reports performed in the laboratory from 2013 to 2015. The project was submitted to the Ethics Committee of the Federal University of Ceará by Resolution N° 466 of the National Council of Health Ministry of Health. 385 urine cultures were analyzed in the period, of which 29.6% were positive. The women were the most affected, accounting for 73.7% of diagnosed cases. The three most frequent uropathogens were *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Staphylococcus aureus*, with percentages of 57.0%, 15.8% and 8.8%, respectively. In antimicrobial susceptibility testing, the isolated microorganisms were more sensitive to drugs meropenem (90.5%) of cefepime (83.3%) and ceftazidime (80.5%), on the other hand, were more resistant to tetracycline (80.8%), ampicillin (72.6%), cephalothin (67.1%) and others, including some drugs of first choice for the treatment of this pathology, such as trimethoprim-sulfamethoxazole, limiting their use in therapy. This information is of great value in the treatment and the control of increasing antimicrobial resistance, but require constant monitoring because they are constantly changing.

**Keywords:** Urinary tract infection; Urine culture; Susceptibility testing to antimicrobials.

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Frequência de infecções urinárias diagnosticadas em um laboratório universitário, de 2013 a 2015 (n=114), em relação ao sexo. ....	35
Gráfico 2 - Frequência dos grupos de microrganismos isolados nos casos de ITU diagnosticados em um laboratório universitário, de 2013 a 2015 (n=114). ....	36
Gráfico 3 - Frequência de microrganismos isolados nos casos de ITU diagnosticados em um laboratório universitário, de 2013 a 2015 (n=114). ....	37

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos casos positivos de ITU diagnosticados em um laboratório universitário, de 2013 a 2015, por faixa etária e sexo. ....	36
Tabela 2 - Suscetibilidade aos antimicrobianos dos microrganismos isolados nos casos de ITU diagnosticados em um laboratório universitário, 2013 a 2015. ....	38
Tabela 3 - Suscetibilidade aos antimicrobianos de espécies de <i>Escherichia coli</i> isoladas nos casos de ITU diagnosticados em um laboratório universitário, 2013 a 2015. ....	39
Tabela 4 - Suscetibilidade aos antimicrobianos de espécies de <i>Klebsiella pneumoniae</i> isoladas nos casos de ITU diagnosticados em um laboratório universitário, 2013 a 2015. ....	40
Tabela 5 - Suscetibilidade aos antimicrobianos de espécies de <i>Staphylococcus aureus</i> isoladas nos casos de ITU diagnosticados em um laboratório universitário, 2013 a 2015. ....	41

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

CLED	Cystine Lactose Eletrolyte Deficient
CLSI	Clinical Laboratory Standards Institute
CNS	Conselho Nacional de Saúde
EUA	Estados Unidos da América
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IDSA	Infectious Diseases Society of America
ITU	Infecção do Trato Urinário
LACT	Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas Prof. Dr. Eurico Litton Pinheiro de Freitas
mL	Mililitro
RVU	Refluxo Vesicouretral
TSA	Teste de Suscetibilidade aos Antimicrobianos
UFC	Unidades Formadoras de Colônias

## LISTA DE SÍMBOLOS

$\beta$	Beta
%	Porcentagem
$\mu$	Micro
®	Marca registrada
°C	Grau Celsius

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	13
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	16
<b>2.1</b>	<b>Objetivo geral</b> .....	16
<b>2.2</b>	<b>Objetivos específicos</b> .....	16
<b>3</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	17
<b>3.1</b>	<b>Definição e aspectos gerais</b> .....	17
<b>3.2</b>	<b>Classificação</b> .....	17
<b>3.3</b>	<b>Epidemiologia e fatores de risco</b> .....	18
<b>3.4</b>	<b>Patogenia e quadro clínico</b> .....	21
<b>3.5</b>	<b>Diagnóstico</b> .....	23
<b>3.6</b>	<b>Tratamento</b> .....	26
<b>3.7</b>	<b>Resistência antimicrobiana e perspectivas</b> .....	29
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	32
<b>4.1</b>	<b>Delineamento e local da pesquisa</b> .....	32
<b>4.2</b>	<b>População / Amostra</b> .....	32
<b>4.3</b>	<b>Crítérios de inclusão e exclusão</b> .....	32
<b>4.4</b>	<b>Coleta de dados</b> .....	32
<b>4.5</b>	<b>Descrição das variáveis do estudo</b> .....	32
<b>4.6</b>	<b>Procedimento da urinocultura realizada pelo laboratório</b> .....	32
<b>4.6.1</b>	<i>Coleta da urina</i> .....	33
<b>4.6.2</b>	<i>Processamento das amostras</i> .....	33
<b>4.7</b>	<b>Análise e apresentação dos resultados</b> .....	33
<b>4.8</b>	<b>Aspectos éticos</b> .....	34
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	35
<b>5.1</b>	<b>Frequência das infecções urinárias diagnosticadas</b> .....	35
<b>5.2</b>	<b>Microrganismos isolados</b> .....	36
<b>5.3</b>	<b>Teste de suscetibilidade aos antimicrobianos</b> .....	37
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	42
<b>6.1</b>	<b>Frequência das infecções urinárias diagnosticadas</b> .....	42
<b>6.2</b>	<b>Microrganismos isolados</b> .....	43
<b>6.3</b>	<b>Teste de suscetibilidade aos antimicrobianos</b> .....	46

<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>49</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>50</b>
	<b>APÊNDICE A – AUTORIZAÇÃO DO LOCAL DA PESQUISA .....</b>	<b>56</b>
	<b>APÊNDICE B – TERMO DE FIEL DEPOSITÁRIO .....</b>	<b>57</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A infecção urinária ou Infecção do Trato Urinário (ITU) é uma condição clínica caracterizada pela colonização microbiana do trato urinário dos indivíduos, frequente em ambos os sexos e todas as idades. Está entre as infecções mais comuns da prática clínica e acarreta significativa morbidade aos pacientes acometidos (RODRIGUES; BARROSO, 2011).

No primeiro ano de vida, a ITU prevalece no sexo masculino, especialmente devido à presença de malformações congênitas do trato urinário. A partir desse período até a vida adulta o predomínio é no sexo feminino, no qual a incidência se eleva (XAVIER *et al.*, 2010). Idosos também apresentam alta prevalência, tanto em homens quanto em mulheres (KONEMAN *et al.*, 2008). No geral as mulheres são mais acometidas, apresentando cerca de quatro vezes mais infecções urinárias que os homens, principalmente devido às diferenças anatômicas do trato urinário, incluindo uma uretra mais curta e que se conecta à microbiota que coloniza a região próxima a uretra (LITZA; BRILL, 2010). O pico de incidência ocorre em mulheres jovens, sexualmente ativas, com idade entre 18 e 24 anos (NICOLLE, 2008).

Qualquer condição que venha a interromper o fluxo urinário normal ou o esvaziamento da bexiga, ou ainda, facilitar o acesso de microrganismos ao trato urinário, predispõe o indivíduo a essas infecções, tais como o comprimento da uretra, contaminação fecal, fatores genéticos e a microbiota periuretral (COSTA *et al.*, 2010). A presença de comorbidades, gravidez, menopausa, internação hospitalar e uso de cateter também são fatores de risco para a ITU (SILVEIRA *et al.*, 2010).

As infecções urinárias são causadas principalmente por bactérias Gram-negativas aeróbicas presentes na microbiota intestinal, especialmente por *Escherichia coli*, mas também por microrganismos Gram-positivos e fungos (BERALDO-MASSOLI *et al.*, 2012; RODRIGUES; BARROSO, 2011). Esses microrganismos podem infectar o trato urinário através de três vias: a via ascendente, a hematogênica e a linfática (SILVEIRA *et al.*, 2010). A partir de então poderá ou não ocorrer infecção, dependendo das interações entre o patógeno e o hospedeiro (FOXMAN, 2014).

Os sintomas poderão variar entre os indivíduos, os mais comuns são disúria, polaciúria, urgência miccional, dor no baixo ventre, calafrios, febre, com presença ou não de dor lombar, além de mal-estar geral e indisposição. As crianças poderão apresentar sintomas

menos específicos, como falta de apetite, perda ponderal, retardo do crescimento e outros (RODRIGUES; BARROSO, 2011).

O quadro clínico do paciente e a uranálise fornecem dados importantes para a triagem dessa patologia e são muito utilizados na prática clínica, mas é a urinocultura o exame de escolha para a confirmação da ITU. É considerada positiva quando o crescimento bacteriano é de pelo menos 100.000 Unidades Formadoras de Colônias (UFC) por mililitro (mL) de urina (MENIN; GRAZZIOTIN, 2010).

A urinocultura é um teste muito importante no diagnóstico, não só porque ajuda a documentar a infecção, mas também porque determina a identidade do microrganismo causador e a suscetibilidade do mesmo aos antimicrobianos, proporcionando um tratamento mais direcionado e efetivo (WILSON; GAIDO, 2004). Apesar disso, a terapia antimicrobiana para infecções urinárias não complicadas é muitas vezes realizada empiricamente, baseada apenas na prevalência local de uropatógenos existentes e na sua sensibilidade aos antimicrobianos (DREKONJA; JOHNSON, 2008).

Os fármacos comumente recomendados para o tratamento de primeira e segunda linha incluem nitrofurantoína, sulfametoxazol-trimetoprim, ciprofloxacino, agentes  $\beta$ -lactâmicos, entre outros (LANE; TAKHAR, 2011). A duração do tratamento na ITU simples é geralmente mais curta em comparação com a ITU complicada, além disso, nas infecções do trato urinário alto o antimicrobiano de escolha precisa ter uma excelente penetração no parênquima renal (NANDA; JUTHANI-MEHTA, 2009).

A problemática da terapia empírica é a crescente mudança na distribuição dos microrganismos causadores de ITU e também o aumento da resistência desses patógenos aos agentes antimicrobianos, devido principalmente ao uso indiscriminado desses fármacos (MEISTER *et al.*, 2013; WILSON; GAIDO, 2004). Essa resistência é uma grande preocupação mundial. A prevalência de enterobactérias produtoras de  $\beta$ -lactamase ou carbapenemase tem aumentado em taxas alarmantes. Da mesma forma, a resistência a outros agentes antimicrobianos, incluindo aminoglicosídeos, sulfonamidas e fluoroquinolonas também está aumentando rapidamente (ZOWAWI *et al.*, 2015).

O aparecimento de microrganismos resistentes dificulta o controle das infecções, além de aumentar os custos de tratamento no sistema de saúde, portanto é necessário um diagnóstico preciso, para permitir uma utilização bem orientada dos antimicrobianos (KNOTTNERUS *et al.*, 2013; MALDANER *et al.*, 2011).

Torna-se claro, então, que a identificação dos uropatógenos mais frequentes, numa dada localidade, e a determinação do perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos são aspectos de grande relevância na prática clínica e precisam ser constantemente monitorados, pois influenciam diretamente a escolha da terapia adequada e o sucesso do tratamento, seja ele empírico ou não. Também permite o acompanhamento dos níveis de resistência aos antimicrobianos e a aplicação de medidas mais precisas de prevenção e controle dessas infecções.

Portanto, a fim de incrementar e atualizar essas informações, o presente trabalho visou caracterizar as infecções urinárias em pacientes diagnosticados no Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas Prof. Dr. Eurico Litton Pinheiro de Freitas (LACT), quanto à frequência dessas infecções, dos microrganismos envolvidos e à suscetibilidade aos antimicrobianos dos mesmos.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Caracterizar as infecções urinárias de pacientes diagnosticados no Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas Prof. Dr. Eurico Litton Pinheiro de Freitas (LACT) no período de 2013 a 2015, quanto à frequência dessas infecções, dos microrganismos envolvidos e ao perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos dos mesmos.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Avaliar a frequência de infecção urinária em pacientes que realizaram urinocultura no laboratório no período de 2013 a 2015, estratificando os resultados por gênero e faixa etária;
- Determinar os microrganismos causadores mais frequentes dessas infecções;
- Determinar a suscetibilidade aos antimicrobianos dos microrganismos isolados.

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 Definição e aspectos gerais

A infecção urinária ou infecção do trato urinário é definida como a invasão e o crescimento de microrganismos no sistema urinário, desde a uretra até os rins (MULLER; SANTOS; CORRÊA, 2008). A urina é um excelente meio de cultura para a maioria dos microrganismos, por isso a infecção urinária ocorre com muita frequência na prática clínica (CAMARGO *et al.*, 2001), sendo menos frequentes apenas que as infecções do trato respiratório (MORAES *et al.*, 2014). As infecções urinárias também estão entre as principais causas de internações hospitalares, acarretando considerada morbidade e mortalidade à população (DREKONJA; JOHNSON, 2008). É também a infecção mais comum entre indivíduos já hospitalizados, dos quais cerca de 12% a 30% desenvolvem ao menos um episódio de infecção por ano (LOPES *et al.*, 2012).

Os números dessa patologia chegam a cerca de 150-200 milhões de casos em todo o mundo por ano, só nos Estados Unidos da América (EUA) o custo de despesas médicas atribuído as infecções urinárias tem sido estimado entre 1,6 bilhão e 3,5 bilhões de dólares anualmente, se os custos sociais mais amplos também são considerados (NIELUBOWICZ; MOBLEY, 2010).

#### 3.2 Classificação

A ITU pode ser classificada de diversas maneiras, de acordo com alguns parâmetros. Quanto à localização, divide-se em ITU alta, quando acomete os rins (pielonefrite) ou ureteres (uretrites), e em ITU baixa, quando se desenvolve na bexiga (cistite), na uretra (uretrite), e nos homens, na próstata (prostatite) ou no epidídimo (epididimite) (FARIA; BAZONI; FERREIRA, 2016).

Em relação à sintomatologia, essas infecções são ditas sintomáticas ou assintomáticas, dependendo da presença ou ausência de sintomas clínicos, respectivamente. (DODOU, 2014). Essa última é designada também de bacteriúria assintomática e definida como a presença de bactérias na urina de um indivíduo que não apresenta sintomas de ITU, sob evidência laboratorial confirmada em duas amostras consecutivas (BEVERIDGE *et al.*, 2011).

Com base no local onde se adquire a infecção, ela pode ser classificada também em comunitária ou hospitalar, quando ocorre fora ou dentro do ambiente hospitalar, respectivamente (DODOU, 2014).

Quanto à presença de fatores predisponentes ou agravantes, essas infecções podem ser classificadas em complicadas ou não complicadas. De modo geral a ITU é considerada complicada quando ocorre na presença de anormalidades do trato urinário, em um hospedeiro comprometido, durante a gravidez, ou quando são infecções causadas por bactérias com alta virulência e resistência antimicrobiana (DIELUBANZA; MAZUR; SCHAEFFER, 2014). As anormalidades podem ser de causa obstrutiva (hipertrofia prostática benigna, tumores, litíase, corpos estranhos, etc.) e anatomofuncionais (bexiga neurogênica, refluxo vesicoureteral, cistos renais, e outros). Infecções adquiridas em ambiente hospitalar, por uso de cateter de demora ou qualquer tipo de instrumentação das vias urinárias, também são caracterizadas como infecções complicadas (SANTANA *et al.*, 2012a). Infecções complicadas também são aquelas ocorridas em crianças e homens, pelo maior risco associado (BRASIL, 2013a). Outras condições especiais também estão relacionadas, como diabetes, transplante renal, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e lesão da medula espinhal (NICOLLE, 2014). Uma ITU não complicada típica é aquela do tipo cistite ou pielonefrite aguda que ocorre em mulheres pré-menopáusicas, saudáveis, não grávidas e sem história de anormalidades estruturais ou funcionais do trato urinário (TAKHAR; MORAN, 2014).

Quanto à evolução, a ITU pode ocorrer como um episódio único ou isolado, apresentar recidiva (mesmo agente etiológico, devido uma falha terapêutica), apresentar reinfeção (nova infecção, não relacionada à anterior, causada ou não pelo mesmo microrganismo) ou desenvolver-se como uma infecção crônica (persistência do agente infeccioso no trato urinário por meses ou anos) (BRASIL, 2013a). A recidiva e reinfeção compreendem a ITU recorrente, e esta se define pela ocorrência de pelo menos três episódios de ITU sintomática por ano, com uma ou mais culturas positivas (LITZA; BRILL, 2010). Nestes casos, pode haver uma relação genética associada (NICOLLE, 2008).

### **3.3 Epidemiologia e fatores de risco**

As infecções urinárias são causadas principalmente por bactérias Gram-negativas aeróbicas presentes na microbiota intestinal (enterobactérias), especialmente por *Escherichia*

*coli*, relacionada à cerca de 75% destas infecções, e outras do gênero *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus*, *Salmonella* e *Shigella* (COSTA *et al.*, 2010; KOCH; ZUCCOLOTTO, 2003). Os microrganismos Gram-positivos também estão relacionados, como os do gênero *Enterococcus*, *Streptococcus* e *Staphylococcus* (XAVIER *et al.*, 2010). O *Staphylococcus saprophyticus*, especificamente, é apontado como o segundo maior causador de ITU e responsável por infecções mais agressivas (MEHNERT-KAY, 2005). Estando presente em 5% a 15% dos casos de ITU (DREKONJA; JOHNSON, 2008). Nas infecções não complicadas e adquiridas na comunidade é evidente a predominância de *Escherichia coli*, enquanto que nas infecções complicadas e hospitalares existe uma incidência mais variada de diferentes tipos de bactérias e também de fungos, em especial espécies de *Candida sp.* (SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA, 2004a).

A prevalência dessas infecções varia em função de diversos fatores, dentre eles o sexo, idade, estado geral do paciente e patologias associadas. Na infância essas infecções estão associadas principalmente a anormalidades congênitas. A prevalência pode variar de 0,1% a 1,9% dos neonatos a termo, chegando até 10% nos prematuros, sendo maior esse valor no sexo masculino até os três meses de idade. A partir dessa idade até a idade escolar o sexo feminino passa a ser mais acometido, sendo o risco de 4,5% para as meninas e de 0,5% para os meninos. Nos escolares a prevalência é de 1,2% nas meninas e de 0,03% nos meninos, sendo em geral assintomática (BRASIL, 2013a).

De um modo geral as mulheres são as principais acometidas, desde a idade pré-escolar até a fase adulta, isso se deve principalmente ao fato de a uretra feminina ser mais curta e mais próxima ao ânus e, conseqüentemente, à microbiota perineal, favorecendo a contaminação do trato urinário, especialmente durante o ato sexual (KONEMAN *et al.*, 2008). A associação entre o ato sexual e a cistite aguda, devido uma bacteriúria pós-coito, está bem estabelecida na literatura, sendo que uso do diafragma e geleia espermicida, como métodos contraceptivos, também têm sido relacionados a essa condição clínica. A menor ocorrência de bacteriúria assintomática entre celibatárias corroboram com a existência desta associação (LOPES *et al.*, 2012)

Estima que 50% das mulheres terão pelo menos um episódio de ITU ao longo da vida, e 25% delas apresentarão infecções recorrentes (XAVIER *et al.*, 2010). Estima-se também que cerca de uma em cada três mulheres terão pelo menos um episódio de ITU até os 24 anos de idade (GRABE *et al.*, 2015).

A gravidez representa outro fator de risco para esse grupo. Durante o período gestacional, fatores mecânicos e hormonais contribuem para provocar mudanças no trato urinário materno, tornando-o mais suscetível às infecções urinárias. A bacteriúria assintomática acomete entre 2% e 10% de todas as gestantes, das quais aproximadamente 30% desenvolverão pielonefrite, se não tratadas adequadamente (DUARTE *et al.*, 2008). Há também um risco aumentado de pré-eclampsia, parto prematuro e baixo peso da criança ao nascer (MATUSZKIEWICZ-ROWIŃSKA; MAŁYSZKO; WIELICZKO, 2015). Em decorrência disso, o rastreamento e tratamento de infecções urinárias e bacteriúria assintomática durante a gravidez tornaram-se padrões no atendimento às mulheres grávidas, inclusive em certos casos, a terapia antimicrobiana profilática é considerada (GLASER; SCHAEFFER, 2015).

Enquanto isso, a prevalência de ITU em homens é extremamente baixa, menos de 0,1%, da fase adulta até os 65 anos (BRASIL, 2013a). Nesse grupo, o maior comprimento uretral, o maior fluxo urinário e o poder bactericida da secreção prostática exercem função protetora contra as infecções urinárias. Nessa população as infecções urinárias são mais importantes e frequentes no primeiro ano de vida, principalmente até os três meses de idade, devido à existência de um maior número de malformações congênitas que podem ocorrer no trato urinário masculino, em especial o refluxo vesicouretral (RVU). Na idade adulta, apesar de raras, quando as infecções urinárias ocorrem geralmente também estão associadas a anormalidades do trato urinário e merecem maiores cuidados (HEILBERG; SCHOR, 2003). O RVU resulta de uma alteração genética autossômica dominante gerando uma deficiência da junção uretrovesical e, conseqüentemente, o fluxo retrógrado da urina da bexiga para o trato urinário superior. A associação dessa condição com a infecção urinária em crianças pode levar a um dano renal permanente, chamada de nefropatia do refluxo, ocasionada pelo acesso dos microrganismos patogênicos ao trato urinário superior, resultando em perda focal ou difusa e irreversível do parênquima renal (TEIXEIRA; CANÇADO; CARVALHAES, 2014).

A frequência de infecção urinária aumenta para ambos os sexos em idosos e a prevalência atinge cerca de 20% nas mulheres e 10% nos homens (BRASIL, 2013a). A ITU nessa população é responsável por altas taxas de morbimortalidade, incluindo sepse, portanto também requer bastante atenção. Nos homens está relacionada principalmente à doença prostática e nas mulheres à menopausa. A obstrução do fluxo urinário, causada pela doença prostática, leva a estase urinária e conseqüentemente a condições favoráveis de proliferação microbiana. Já na menopausa, há redução do glicogênio, dos lactobacilos e elevação do pH do

trato geniturinário, dificultado assim a remoção de bactérias patogênicas e facilitando o processo infeccioso (HEILBERG; SCHOR, 2003). De modo geral, esse grupo frequentemente apresenta anormalidades anatomofuncionais e patologias associadas, necessitando muitas vezes de internação hospitalar e uso de cateter, o que favorece a ocorrência da doença e de complicações (DALLACORTE; SCHNEIDER; BENJAMIN, 2007; KONEMAN *et al.*, 2008).

O uso de cateter é o principal fator de risco para ITU adquirida em hospital, sendo responsável por quase um terço de todas as infecções adquiridas nesse local (FOXMAN, 2014). A bacteriúria se desenvolve em até 25% dos pacientes que exigem esse tipo de instrumentação durante uma semana ou mais, com um risco diário de 5% a 7% (GRABE *et al.*, 2015). A cateterização permite a formação de um biofilme entre o cateter e a mucosa, uma agregação de microrganismos que formam uma estrutura em superfícies sólidas (BEVERIDGE *et al.*, 2011). São revestidos por uma matriz polimérica que proporciona proteção do microrganismo contra as defesas imunológicas do hospedeiro, confere também resistência à terapia antibiótica, além de formar um reservatório para a infecção se o cateter não for removido (ZOWAWI *et al.*, 2015).

Os idosos também estão sujeitos à ocorrência de bacteriúria assintomática, os fatores de risco associados a essa condição incluem institucionalização, uso de cateter urinário, sexo feminino, idade elevada e diabetes. Estudos têm sugerido uma prevalência de bacteriúria assintomática de 25% a 50% nas mulheres e de 15% a 40% nos homens sem cateteres entre os residentes do lar de idosos (BEVERIDGE *et al.*, 2011). Enquanto que a prevalência de bacteriúria assintomática em mulheres jovens saudáveis é de apenas 1% a 5% (TRAUTNER; GRIGORYAN, 2014).

### **3.4 Patogenia e quadro clínico**

Os microrganismos podem alcançar o trato urinário através de três vias: a via ascendente, a via hematogênica e a linfática. A via ascendente é a mais importante, mais frequente e a que explica a maior incidência de ITU em mulheres e em paciente cateterizados, trata-se da contaminação através da uretra. A via hematogênica é a principal via de ocorrência de infecções renais, pois a intensa vascularização do rim o torna suscetível a qualquer infecção sistêmica. A via linfática é pouco frequente, embora haja a possibilidade de

microrganismos alcançarem o rim pelas conexões linfáticas entre o intestino e o rim e/ou entre o trato urinário inferior e superior (SILVEIRA *et al.*, 2010).

A partir de então poderá ocorrer ou não infecção, dependendo da interação entre as condições predisponentes e defesas do hospedeiro e os fatores de virulência do microrganismo, determinando quando os mesmos obterão sucesso na colonização ou serão eliminados do trato urinário (FOXMAN, 2014).

Os mecanismos de defesa do hospedeiro incluem as propriedades antibacterianas da urina (elevada osmolalidade e baixo pH) e da mucosa do trato urinário (citocinas, mecanismos antiaderência), o efeito mecânico da micção, a resposta imune e inflamatória e a integridade anatômica e funcional das vias urinárias (BRASIL, 2013a). Quanto mais comprometidos os mecanismos de defesa naturais, por exemplo, por obstrução ou cateterização da bexiga, menos os requisitos de virulência de qualquer estirpe bacteriana são necessários para induzir a infecção (GRABE *et al.*, 2015).

Respostas imunológicas inatas para ITU são mais bem definidas do que as respostas adaptativas. Proteínas de Tamm Horsfall, peptídeos antimicrobianos e proteínas de sequestro de ferro, como a transferrina, são ativos na defesa do trato urinário. Numerosas citocinas e quimiocinas são reguladas positivamente em resposta a infecção, o quimioatratador IL8, por exemplo, é necessário para a migração de neutrófilos para o sistema urinário infectado. Fatores do hospedeiro como receptores TLR4 e CXCR1 estão implicados no prognóstico da doença e suscetibilidade, respectivamente. Baixos níveis de TLR4 estão associados com bacteriúria assintomática, enquanto baixos níveis de CXCR1 estão associados ao aumento da incidência de pielonefrite aguda (NIELUBOWICZ; MOBLEY, 2010).

Os fatores de virulência representam mecanismos de escape contra as barreiras imunológicas e fisiológicas do trato urinário, e exercem grande influência sobre a gravidade da infecção (SILVEIRA *et al.*, 2010). Incluem as fimbrias, flagelos, produção de toxinas, sistemas de aquisição de ferro (sideróforos), e proteínas de evasão ao sistema imune pelas bactérias. Fatores adicionais que contribuem para a infecção incluem a formação de comunidades bacterianas intracelulares por *Escherichia coli* e a produção de urease (podendo levar a cálculos urinários) por *Proteus mirabilis* (NIELUBOWICZ; MOBLEY, 2010). O desenvolvimento de comunidades bacterianas intracelulares funciona como um espaço protegido dentro das células epiteliais durante o início da fase aguda da ITU, livrando o microrganismo das defesas do hospedeiro e servindo como reservatório para infecções recorrentes (ZOWAWI *et al.*, 2015).

Na ocorrência de infecção poderão aparecer ou não alguns sintomas característicos. A ITU baixa caracteriza-se por presença de disúria, urgência miccional, polaciúria, nictúria e dor suprapúbica. Febre, neste caso, não é comum. A urina pode apresentar-se turva, devido à presença de piúria, e/ou avermelhada, pela presença de sangue, causada por cálculo renal e/ou pelo próprio processo inflamatório (SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA, 2004a).

A ITU alta, normalmente se inicia com um quadro de ITU baixa, é habitualmente acompanhada de febre superior a 38°C, calafrios e dor lombar. Esta tríade, febre, calafrios e dor lombar, é bastante característica e está presente na maioria dos quadros de pielonefrite (SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA, 2004b).

Neonatos e crianças de até dois anos de idade com infecção urinária podem se apresentar assintomáticos ou apenas com sintomas inespecíficos como irritabilidade, diminuição da amamentação, menor desenvolvimento do crescimento, diarreia, vômitos, febre e apatia. Cerca de 7% dos casos podem estar acompanhados de icterícia e de hepatoesplenomegalia. Crianças maiores já podem relatar disúria, aumento da frequência urinária e dor abdominal (BRASIL, 2013a).

Em pacientes com cateteres vesicais de demora, as infecções urinárias não costumam causar sintomas do trato inferior, no entanto podem ocorrer dor lombar e febre (DALLACORTE; SCHNEIDER; BENJAMIN, 2007).

Nos extremos de idade e em indivíduos imunocomprometidos a apresentação clínica é muitas vezes atípica representando um desafio para o diagnóstico, por isso alguns biomarcadores têm sido apontados como alternativa para se diferenciar a ITU baixa da pielonefrite, como a procalcitonina e a interleucina 6, porém maiores estudos ainda são necessários para confirmar essa contribuição (NANDA; JUTHANI-MEHTA, 2009).

### **3.5 Diagnóstico**

O diagnóstico é realizado através da avaliação clínica dos sintomas apresentados e de dados laboratoriais do paciente. O exame de urina (uranálise) fornece dados importantes para a triagem das infecções urinárias e é muito utilizado na prática clínica, porém o exame laboratorial “*padrão ouro*” para confirmar o diagnóstico de ITU é a cultura de urina (urinocultura), ambos realizados em amostra de urina colhida em jato médio, por punção suprapúbica, via cateter ou por meio de saco coletor (KONEMAN *et al.*, 2008;

SCHMIEMANN *et al.*, 2010). Este último é utilizado na coleta de amostras de crianças de 2 a 3 anos, é colado na pele, junto ao órgão genital, depois da lavagem e desinfecção do local, de onde a urina é transferida para um recipiente estéril após a micção da criança (RODRIGUES; BARROSO, 2011).

A uranálise de rotina compreende três partes, os exames físico, químico e microscópico da urina. O exame físico permite a análise de parâmetros importantes como cor, aspecto e odor da urina, que frequentemente apresentam-se alterados nas infecções. O exame químico é realizado através das tiras reagentes, que permitem a detecção de bacteriúria (pela detecção do nitrito urinário), piúria (pela detecção da esterase leucocitária), hematúria e proteinúria, todos esses são achados muito frequentes nas infecções urinárias, não correndo necessariamente juntos. Estes achados também podem ser evidenciados por análises químicas automatizadas e pelo exame microscópico do sedimento urinário (SCHMIEMANN *et al.*, 2010; SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA, 2004a).

Apesar de dar enormes contribuições, os dados isolados da uranálise não são indicados para conclusão do diagnóstico, pois não são totalmente sensíveis ou específicos para esse tipo de infecção. Por exemplo, a análise de nitrito urinário só é útil quando o microrganismo presente é capaz de reduzir nitrato a nitrito, podendo gerar resultados falsos negativos quando o microrganismo não apresenta essa capacidade de redução, como é o caso do *Staphylococcus saprophyticus*, espécies de *Pseudomonas*, ou *Enterococcus*. Já a análise isolada de piúria, hematúria e proteinúria apresentam o risco de se obter resultados falsos positivos para infecção urinária, uma vez que esses achados não são exclusivos da ITU (WILSON; GAIDO, 2004). A detecção do microrganismo no exame microscópico também não é muito sensível, além de não fornecer dados sobre a sua completa identificação e de sua sensibilidade aos antimicrobianos (MEISTER *et al.*, 2013; SCHMIEMANN *et al.*, 2010;).

Quando usados juntos, os parâmetros da uranálise têm melhor desempenho do que quando utilizados sozinhos (SANTOS; WEBER; PEREZ, 2007). Por exemplo, quando os dados de piúria, nitrito e microscopia são avaliados simultaneamente é possível alcançar 99,8% de sensibilidade e 70% de especificidade para o diagnóstico (KOCH; ZUCCOLOTTO, 2003). Na ausência de quatro marcadores na tira reagente (sangue, esterase leucocitária, nitrito e proteínas) o valor preditivo negativo também é alto, equivalente a 98%, com sensibilidade de 98,3%, mas a especificidade é muito baixa, correspondendo a 19,2% (LITZA; BRILL, 2010). De modo geral, esses parâmetros são mais sensíveis que específicos,

com significativo valor para afastar essa patologia, mas pouco poder confirmatório (WILSON; GAIDO, 2004).

A urinocultura é o exame que verdadeiramente confirma o diagnóstico de ITU, pois permite a estimativa da quantidade de microrganismos na urina, a identificação do agente etiológico e a avaliação da sua suscetibilidade aos antimicrobianos (COSTA *et al.*, 2010). É considerada positiva quando a quantidade de bactérias crescidas na cultura é superior a  $10^5$  UFC/mL de urina (100.000 UFC/mL), porém, na presença de sintomas e sinais clínicos, valores inferiores não devem ser descartados e requerem análise criteriosa do médico (MENEZES *et al.*, 2005). Cerca de 30% a 50% das mulheres que apresentam sintomas clínicos sugestivos de cistite aguda têm menores contagens de microrganismos na urinocultura, geralmente de  $10^3$  UFC/mL a  $10^5$  UFC/mL. Assim, contagens iguais ou superiores a  $10^3$  UFC/mL de um uropatógeno são aceitas como critério de diagnóstico de cistite aguda (NICOLLE, 2008). Já em uma amostra de urina colhida por punção suprapúbica, qualquer contagem de bactérias é relevante (DUARTE *et al.*, 2008). Valores baixos também podem indicar contaminação durante a coleta, por isso a mesma deve ser feita com muita cautela (MENEZES *et al.*, 2005).

Para a confirmação de bacteriúria assintomática o isolamento do microrganismo deve ser feito em duas amostras consecutivas de urina para as mulheres ou em uma amostra de urina para os homens, ou ainda, a partir de uma única amostra de urina coletadas via cateter urinário para ambos os sexos (TRAUTNER; GRIGORYAN, 2014).

A metodologia mais utilizada para a realização da urinocultura é a semeadura quantitativa, esta se baseia na semeadura de um volume conhecido de urina em um meio de cultura apropriado e na contagem do número de UFC crescidas após incubação. Utiliza-se normalmente a quantidade de 10µl de urina para o cultivo, semeada em meio de cultura do tipo Ágar Cystine Lactose Eletrolyte Deficient (CLED), mas pode-se optar também por semear em Ágar sangue ou no Ágar MacConkey (BRASIL, 2013b). Quando uma cultura apresenta resultados significativos se dá seguimento ao exame, com a identificação e o Teste de Suscetibilidade aos Antimicrobianos (TSA) do microrganismo isolado (ESTRIDGE; REYNOLDS, 2011).

A identificação inclui a realização da coloração de Gram de uma colônia isolada para determinar se o microrganismo é Gram-positivo ou Gram-negativo e a partir dessa informação são executadas as provas bioquímicas para completar a análise (CARMARGO *et al.*, 2001)

O TSA deve seguir o recomendado pelo CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute) para patógenos urinários ou por outros órgãos de padronização de testes de sensibilidade (BRASIL, 2013a). É realizado expondo o microrganismo a concentrações fixas ou variadas dos antimicrobianos por métodos manuais ou automatizados, permitindo informar a sensibilidade ou resistência do patógeno frente aos fármacos testados (ESTRIDGE; REYNOLDS, 2011).

### 3.6 Tratamento

O tratamento das infecções urinárias visa obter a cura clínica e a eliminação dos uropatógenos do trato urinário. Os esquemas terapêuticos se baseiam principalmente na eficácia antimicrobiana, na excreção urinária dos fármacos disponíveis e na toxicidade dos mesmos (COSTA *et al.*, 2010). Além da via de administração, contraindicações, interações medicamentosas, reações adversas, custo e comodidade posológica (DALLACORTE; SCHNEIDER; BENJAMIN, 2007).

Com o início do tratamento geralmente há uma melhora dos sintomas em 48 a 72 horas. Os pacientes que não respondem neste período de tempo devem ser reavaliados para excluir a resistência do microrganismo infectante para o agente antimicrobiano, ou considerar um diagnóstico alternativo diferente de infecção urinária (NICOLLE, 2005).

O tratamento ideal deve ser específico para cada tipo de microrganismos, por isso a prescrição antimicrobiana deve-se basear na sensibilidade da bactéria identificada no TSA (MENEZES *et al.*, 2005). No entanto, a terapia antimicrobiana empírica, baseada apenas em sintomas clínicos e/ou na uranálise, é uma opção atraente e bastante realizada na prática médica, especialmente para os casos de ITU não complicada, na alegação de que a demora habitualmente exigida para a obtenção do resultado da urinocultura é um fator limitante para o início do tratamento (SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA, 2004a). O que ocorre frequentemente é o início do tratamento empírico juntamente com a realização de uma cultura de urina (SCHMIEMANN *et al.*, 2010).

Essa escolha empírica é baseada na prevalência dos agentes causadores e no perfil característico de sensibilidade antimicrobiana dos mesmos, que pode ser variável em cada comunidade e ao longo do tempo (LO *et al.*, 2013). A história prévia de uso de antibióticos pelo paciente, sua imunidade, a disponibilidade e a farmacocinética do fármaco, também são fatores levados em consideração (KOCH *et al.*, 2008).

O Infectious Diseases Society of America (IDSA) recomenda que a prática terapêutica seja baseada em dados epidemiológicos locais, como uma forma de reavaliar periodicamente as terapias empíricas empregadas naquela comunidade, bem como para detectar possíveis alterações no perfil de sensibilidade dos uropatógenos (MORAES *et al.*, 2014).

De fato, tem sido observado nos últimos anos uma mudança na distribuição de microrganismos causadores de ITU e o aumento da resistência a alguns agentes antimicrobianos (BAIL; ITO; ESMERINO, 2006). Como efeito, o uso de agentes de espectro estreito, sempre que possível agora é fortemente encorajado (BEVERIDGE *et al.*, 2011).

O IDSA divulgou diretrizes da prática clínica atualizada em 2011 para o tratamento empírico da cistite e pielonefrite não complicadas. Para as mulheres com cistite aguda não complicada as recomendações enfaticamente indicam nitrofurantoína, fosfomicina, ou sulfametoxazol-trimetoprim como tratamentos de primeira escolha. Fluoroquinolonas e  $\beta$ -lactâmicos são reservados para pacientes que falharam na terapia de primeira linha ou têm contraindicações. As durações típicas do tratamento variam de uma dose única de fosfomicina, três dias de sulfametoxazol-trimetoprim ou fluoroquinolonas e cinco dias de nitrofurantoína. Nitrofurantoína é menos ativa contra *Proteus* e *Pseudomonas aeruginosa* e, portanto, não deve ser usada para a terapia empírica de infecções urinárias em que esses microrganismos são mais comuns. Além disso, nitrofurantoína e fosfomicina não atingem níveis adequados no sangue e nos tecidos e, portanto, não são eficazes para pielonefrite (TAKHAR; MORAN, 2014). Sulfametoxazol-trimetoprim só é considerado uma escolha apropriada para a terapia se as taxas de resistência locais dos uropatógenos não são superiores a 20%, ou se o microrganismo infectante é conhecido e suscetível (NICOLLE, 2008).

Para o tratamento de pielonefrite as fluoroquinolonas são geralmente a primeira escolha, apesar das preocupações sobre uma maior probabilidade de seleção de resistência na microbiota intestinal. Como segunda escolha está o sulfametoxazol-trimetoprim, duas vezes ao dia durante 14 dias ou um  $\beta$ -lactâmico por via oral duas vezes ao dia durante 10 a 14 dias. Em áreas onde a resistência as fluoroquinolonas é desconhecida ou maior que 10%, uma única dose inicial intravenosa de ceftriaxona ou um aminoglicosídeo, como a gentamicina, é recomendada. O tratamento empírico com ampicilina e amoxicilina nos diversos tipos de ITU deve ser evitado, por causa da resistência bacteriana frequente e baixas taxas de cura (LANE; TAKHAR, 2011).

Nas infecções fúngicas, os pacientes com ITU sintomática também devem ser tratados. Esta é uma condição comum particularmente em pacientes diabéticos, em uso de cateteres urinários, com uso recente de antibióticos ou esteróides, ou naqueles que foram hospitalizados recentemente. O tratamento de primeira linha para cistite e pielonefrite não complicada é o fluconazol oral. Quase todos os isolados de *Candida albicans* da urina e mais isolados de *Candida glabrata* são suscetíveis a fluconazol, por causa das altas concentrações urinárias deste agente. A dosagem recomendada para cistite é de 200 mg por dia, e para pielonefrite é de 400 mg por dia, ambos durante 14 dias. A terapia alternativa inclui flucitosina e a anfotericina B. Em casos de pielonefrite, é essencial a identificação da espécie infectante e a obtenção da sensibilidade aos antifúngicos, pois o tratamento inadequado de espécies resistentes pode aumentar o risco de candidemia ou falha do tratamento (THOMAS; TRACY, 2015).

As diretrizes atuais recomendam também a triagem e tratamento da bacteriúria assintomática em mulheres grávidas e pacientes submetidos a procedimentos urológicos. Na maioria dos outros grupos de pacientes, não há evidência convincente que nem a triagem nem o tratamento dessa condição clínica promovam a melhora nos sinais clínicos, podendo causar danos em termos de resistência antibiótica, efeitos adversos à droga e gastos desnecessários (TRAUTNER; GRIGORYAN, 2014).

Em mulheres grávidas, três dias de nitrofurantoína de 100 mg, via oral duas vezes ao dia, ou três dias de cefalexina de 500 mg, via oral quatro vezes ao dia, estão entre os regimes recomendados, tanto para ITU como para bacteriúria assintomática. Outras opções incluem amoxicilina-clavulanato ou cefalosporinas por via oral. As fluoroquinolonas e as tetraciclina são contraindicadas, devido os seus efeitos teratogênicos no feto. Os aminoglicosídeos também devem ser evitados. Trimetoprim deve ser utilizado com precaução durante o primeiro trimestre, e as sulfonamidas devem ser evitados no terceiro trimestre por causa da possibilidade de precipitar kernicterus. Para o tratamento de pielonefrite, a escolha antimicrobiana padrão é ceftriaxona 1g intravenosa a cada 24 horas. O aztreonam é uma opção alternativa em pacientes grávidas com alergia a penicilina ou cefalosporina (LANE; TAKHAR, 2011).

Para infecções complicadas do trato urinário é difícil fazer recomendações gerais sobre o tratamento, devido à ampla gama de fatores complicadores e patógenos associados. A bacteriologia das infecções complicadas é mais diversificada e a resistência antimicrobiana é mais comum, tornando indispensável a realização de urinocultura nestes casos. Não

surpreendentemente, não há diretrizes publicadas para o tratamento empírico destas circunstâncias (TAKHAR; MORAN, 2014).

Na realidade, sempre que possível, o tratamento deve ser adiado até a obtenção do resultado da cultura de urina, independente se a infecção é ou não complicada (NICOLLE, 2005). Os pacientes devem sempre ser instruídos a respeito de suas opções de tratamento e das desvantagens potenciais da terapêutica empírica (MEISTER *et al.*, 2013).

### **3.7 Resistência antimicrobiana e perspectivas**

A utilização incorreta dos antimicrobianos induz uma pressão seletiva sobre o agente etiológico, favorecendo o aparecimento de microrganismos resistentes, dificultando o controle dessas infecções e aumentando os custos do tratamento (BERALDO-MASSOLI *et al.*, 2012).

A resistência antimicrobiana de *Escherichia coli* evolui continuamente em resposta à pressão antimicrobiana. Esse aumento tem comprometido a eficácia da ampicilina, cefalosporinas, sulfametoxazol-trimetoprim, e agora o aumento da resistência às fluoroquinolonas também está sendo relatado (NICOLLE, 2008). Embora este fato tenha sido em grande parte impulsionado pela utilização de fluoroquinolonas para infecções respiratórias, o maior impacto tem sido no tratamento das infecções urinárias (TAKHAR; MORAN, 2014).

Nos Estados Unidos, a prevalência da resistência a sulfametoxazol-trimetoprim por *Escherichia coli*, relatada por laboratórios hospitalares, varia por região, chegando a exceder 20% em certas áreas. Em outras partes do mundo, o problema é mais grave, com prevalências de resistência de quase 35% em algumas áreas do sul da Europa e superior a 75% na Índia (DREKONJA; JOHNSON, 2008). As taxas de resistência a ampicilina também são maiores do que 30% na maior parte dos Estados Unidos e no mundo (LANE; TAKHAR, 2011). No Brasil, estudos em diversas cidades também mostraram percentuais de resistência de *Escherichia coli* ao sulfametoxazol-trimetoprim superiores a 20%, chegando até 70% em alguns casos. Da mesma forma, altos percentuais de resistência foram encontrados para a ampicilina, com valores entre 30% e 80%. Além disso, o aumento da resistência as fluoroquinolonas, como ciprofloxacino e norfloxacino, também tem sido identificado em diversas áreas do país, chegando até 30% em alguns estudos (KORB *et al.*, 2013).

As bactérias Gram-negativas possuem ou adquirem com frequência uma grande variedade de mecanismos de resistência aos antimicrobianos. Estes mecanismos incluem a hidrólise de antibióticos por enzimas  $\beta$ -lactamases (incluindo carbapenemases) ou outras enzimas de modificação de antibióticos (por exemplo, acetiltransferases, fosfotransferases ou adeniltransferases contra aminoglicosídios). A resistência também pode ocorrer através de mutações no local de interação com um antibiótico (por exemplo, mutações Gyra que conduzem a ligação reduzida de quinolonas), através de um excesso do alvo do antimicrobiano (por exemplo, mutações numa região promotora que conduz a um aumento da expressão da di-hidrofolato redutase, enzima alvo para o trimetoprim), pela exportação ativa de antibióticos através de bombas de efluxo, ou mutação no lipopolissacarídeo das bactérias, tornando as resistentes ao grupo das polimixinas. As mutações que conduzem a perda ou alterações nos canais de membrana externa (porinas) podem também contribuir para a resistência, uma vez que os antibióticos precisam atravessar a membrana externa presente em todas as bactérias Gram-negativas a fim de interagir com seu alvo (ZOWAWI *et al.*, 2015).

Uma grande preocupação atual é a expansão de  $\beta$ -lactamases de espectro estendido (ESBL), produzidas pelos microrganismos, com atividade contra  $\beta$ -lactâmicos de amplo espectro. O grande problema é que elas são codificadas em plasmídios que transportam outros genes de resistência, contra aminoglicosídios, sulfonamidas e quinolonas, por exemplo, levando as bactérias que adquirem esses plasmídios a serem resistentes a múltiplos fármacos. Microrganismos uropatogênicos multirresistentes estão se tornando uma ameaça de saúde pública em expansão (FLORES-MIRELES *et al.*, 2015).

O grande problema nessa crescente resistência aos antimicrobianos é a falta de opções no tratamento dos casos mais complicados, necessitando-se cada vez mais dos antimicrobianos de última geração, e o fato de que o processo de desenvolvimento de novos fármacos não acompanha o aparecimento de microrganismos resistentes (GRILLO *et al.*, 2013).

Tal fato ameaça consideravelmente aumentar os problemas que estas infecções trazem a sociedade, idealmente novas terapias alternativas precisariam ser estabelecidas em tempo hábil para contornar essa situação. Algumas abordagens promissoras estão sendo desenvolvidos neste sentido, visando especificamente as vias de virulência. Novos agentes terapêuticos antivirulência visam neutralizar de forma eficaz a capacidade dos uropatógenos de causar ITU, sem alterar a microbiota intestinal comensal. Essas estratégias incluem compostos contra a adesão bacteriana, tais como manosídeos e pilicidas, vacinação contra a

adesão bacteriana, vacinação contra sideróforos, e outros. A vacina FimH, contra a adesão bacteriana, já está em Fase I de ensaios clínicos, porém muitas das outras terapias potenciais, incluindo manosídeos, pilicides, e vacinas contra sideróforos, toxinas e pili, ainda estão em estágios pré-clínicos de desenvolvimento e foram testados apenas em modelos animais (FLORES-MIRELES *et al.*, 2015).

Embora alguns novos fármacos com atividade contra bactérias altamente resistentes poderão tornar-se disponíveis em um futuro próximo, a existência de um único agente com atividade contra a grande diversidade de resistência é improvável, tornando o controle da resistência bacteriana ainda mais necessário. Esse controle exigirá uma abordagem variada, incluindo o uso racional dos agentes antimicrobianos atuais, o surgimento de diagnósticos melhorados (incluindo a detecção rápida de resistência), a vigilância da resistência, uma melhor adesão às medidas básicas de prevenção das infecções e o desenvolvimento de novos antimicrobianos, de tratamentos alternativos não antimicrobianos e de estratégias preventivas (ZOWAWI *et al.*, 2015).

## **4 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1 Delineamento e local da pesquisa**

Foi realizado um estudo do tipo descritivo e retrospectivo a fim de se caracterizar as infecções urinárias dos pacientes diagnosticados no LACT.

### **4.2 Amostra**

A amostra foi constituída da segunda via dos laudos de urinocultura e informações cadastradas dos pacientes atendidos no laboratório, no período de 2013 a 2015.

### **4.3 Critérios de inclusão e exclusão**

Foram incluídas no estudo todas as segundas vias dos laudos de urinocultura arquivados no laboratório durante o período de 2013 a 2015, com exceção daquelas que não tinham todas as informações pertinentes ao estudo, essas foram excluídas. As repetições de pacientes foram mantidas, não sendo possível identificá-las como infecção recorrente (recidiva ou reinfecção) ou como infecção crônica.

### **4.4 Coleta de dados**

As informações referentes aos pacientes e aos resultados dos exames foram coletadas a partir dos arquivos do laboratório. Neste processo, os pacientes foram codificados para diminuir as chances de identificação dos mesmos.

### **4.5 Descrição das variáveis do estudo**

As variáveis analisadas foram os resultados das urinoculturas, a faixa etária e sexo dos pacientes, os microrganismos isolados e seus respectivos perfis de suscetibilidade aos antimicrobianos.

### **4.6 Procedimento da urinocultura realizada pelo laboratório**

#### **4.6.1 Coleta da urina**

Antes da coleta, os pacientes foram orientados a realizarem uma higienização prévia da região genital e posteriormente coletarem em frascos estéreis o jato médio da primeira urina da manhã, desprezando-se o primeiro e o último jato. Após coletadas e entregues ao laboratório as amostras foram encaminhadas ao setor de microbiologia para análise.

#### **4.6.2 Processamento das amostras**

As urinas foram semeadas em meio de cultura Ágar CLED e Ágar MacConkey, com o auxílio de uma alça de inoculação calibrada de 10µl. Após isso a placa foi incubada à 35°C por 24 horas. Foram consideradas positivas as urinas que apresentaram crescimento igual ou superior a 10<sup>5</sup> UFC/mL.

As culturas positivas foram então submetidas à identificação por coloração de Gram e provas bioquímicas através do sistema Bactray – Laborclin®.

A seguir, foi realizado o TSA através do método de Kirby-Bauer (disco-difusão), segundo as recomendações do CLSI. Conforme o método, foi preparada uma suspensão do microrganismo isolado em concentração equivalente a da solução padrão de McFarland 0,5, esta suspensão foi semeada com swab em placa com Ágar Mueller Hinton e foi colocado os discos de antibióticos selecionados, padronizados de acordo com o microrganismo isolado, com auxílio de pinça estéril. Após isso, as placas foram incubadas à 35°C por 24 horas e, posteriormente, foi feita a medida do halo de inibição do crescimento bacteriano e a interpretação do resultado, sendo o microrganismo classificado em sensível, intermediário ou resistente ao antibiótico testado.

#### **4.7 Análise e apresentação dos resultados**

Os dados foram tabulados, analisados através do cálculo de frequências e apresentados em valores absolutos e relativos, na forma de gráficos e tabelas, utilizando o programa Microsoft Excel® 2007.

#### **4.8 Aspectos éticos**

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará pela Resolução nº 466 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) do Ministério da Saúde, considerando o respeito pela dignidade humana e pela especial proteção devida aos participantes das pesquisas científicas envolvendo seres humanos. Também foi solicitada a assinatura do Termo de Fiel Depositário pela responsável pelo laboratório antes que qualquer procedimento da pesquisa fosse realizado.

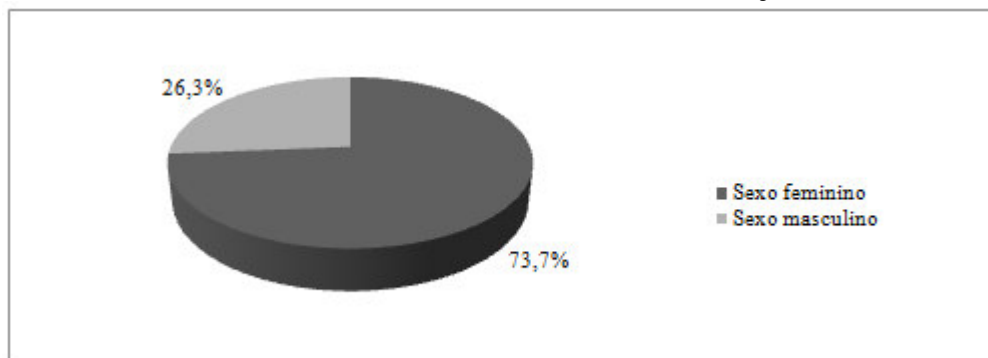
Os dados coletados foram e serão utilizados somente com o propósito da realização desta monografia e para o conhecimento do perfil da população atendida pelo laboratório.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Frequência das infecções urinárias diagnosticadas

No período de 2013 a 2015 foram realizadas 388 urinoculturas no LACT, destas, 3 foram excluídas do estudo por não conterem todas as informações pertinentes, totalizando 385 urinoculturas analisadas. A população total atendida para a realização desse exame foi composta principalmente por indivíduos adultos e idosos, com média de idade igual a 53 anos. Do total de urinoculturas analisadas 114 (29,6%) foram positivas, indicando infecção urinária. No geral, os indivíduos do sexo feminino foram os mais acometidos, compreendendo 73,7% (n=84) dos casos confirmados, conforme mostra o gráfico 1.

Gráfico 1 – Frequência de infecções urinárias diagnosticadas em um laboratório universitário, de 2013 a 2015 (n=114), em relação ao sexo.



Fonte: Dados da pesquisa, 2016.

Os casos positivos por sexo também foram distribuídos em relação à faixa etária (crianças, jovens, adultos e idosos), conforme mostra a tabela 1. No sexo feminino destaca-se um maior percentual de ITU em adultas, com idade entre 19 e 59 anos, correspondendo a 66,7% dos casos diagnosticados em mulheres. Na mesma faixa etária apenas 20,0% foram referentes aos casos confirmados em homens. Nestes, a frequência foi maior em idosos (idade acima de 60 anos), com um valor de 80,0%, enquanto que nas mulheres esse percentual foi de 28,6%, para a mesma faixa etária. Analisando apenas a faixa etária, dentre o total de positivos, percebe-se que a idade adulta foi a mais acometida, com percentual de 54,4%, em segundo o grupo dos idosos, com um percentual de 42,2%, seguido do grupo das crianças e dos jovens, que foram os menos acometidos, numa frequência de 1,8% cada, sendo que no sexo masculino nenhum caso foi identificado para essas duas últimas faixas etárias.

Tabela 1 - Distribuição dos casos positivos de ITU diagnosticados em um laboratório universitário, de 2013 a 2015, por faixa etária e sexo.

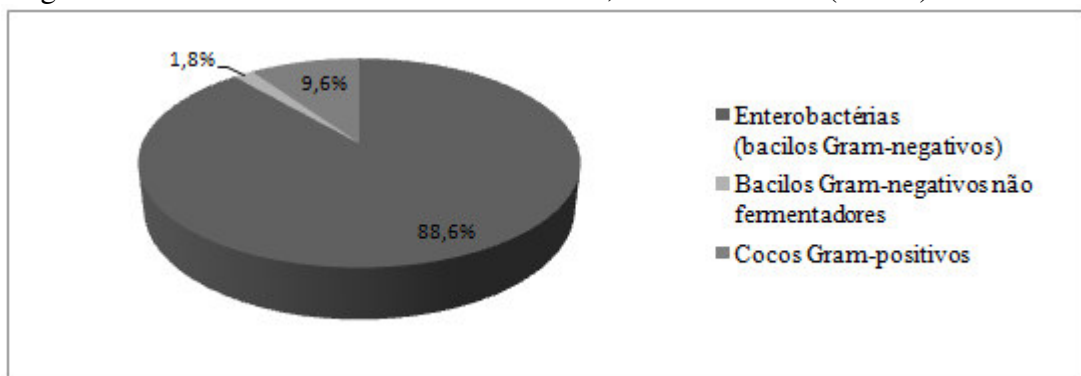
Faixa Etária	Sexo Feminino		Sexo Masculino		Total	
	N	%	N	%	N	%
Crianças (0 a 11 anos)	2	2,4%	0	0,0%	2	1,8%
Jovens (12 a 18 anos)	2	2,4%	0	0,0%	2	1,8%
Adultos (19-59 anos)	56	66,7%	6	20,0%	62	54,4%
Idosos (acima de 60 anos)	24	28,6%	24	80,0%	48	42,1%
<b>Total</b>	84	100,0%	30	100,0%	114	100,0%
<b>Frequência total</b>	73,7%		26,3%		100%	

Fonte: Dados da pesquisa, 2016.

## 5.2 Microrganismos isolados

Os microrganismos isolados foram principalmente bacilos Gram-negativos pertencentes ao grupo das enterobactérias (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Hafnia alvei*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter* sp, *Enterobacter sakazakii*, *Escherichia fergusonii*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Salmonella* spp, *Serratia liquefaciens*), correspondendo a 88,6% (n=106) dos casos positivos, os bacilos Gram-negativos não fermentadores (*Burkholderia cepacia* e *Flavobacterium indologenes*) foram isoladas em 1,8% (n=2) dos casos, enquanto que os cocos Gram-positivos (*Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus aureus*) foram isolados em apenas 9,6% (n=11) dos casos, de acordo com o gráfico 2.

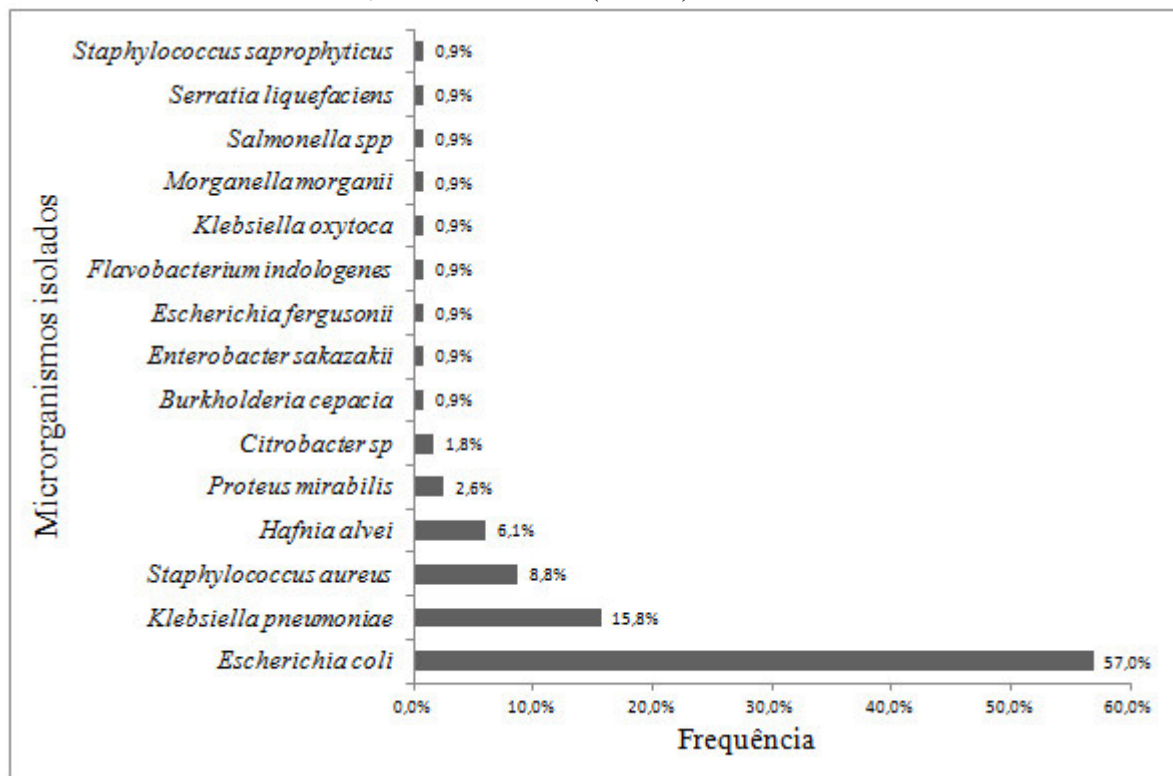
Gráfico 2 – Frequência dos grupos de microrganismos isolados nos casos de ITU diagnosticados em um laboratório universitário, de 2013 a 2015 (n=114).



Fonte: Dados da pesquisa, 2016.

Do total de espécies isoladas, a *Escherichia coli* foi a mais frequente, ocorrendo em 57,0% (n=65) dos casos. A *Klebsiella pneumoniae* foi o segundo patógeno mais frequente, com um percentual de 15,8% (n=18). Em terceiro lugar ficou o *Staphylococcus aureus*, com 8,8% (n=10), seguido da *Hafnia alvei* (6,1%; n=7), *Proteus mirabilis* (2,6%; n=3), *Citrobacter* sp (1,8%; n=2) e outros patógenos (*Burkholderia cepacia*, *Enterobacter sakazakii*, *Escherichia fergusonii*, *Flavobacterium indologenes*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Salmonella* spp, *Serratia liquefaciens* e *Staphylococcus saprophyticus*) com frequência inferior a 1% (n=1) cada, como pode ser visto no gráfico 3.

Gráfico 3 – Frequência de microrganismos isolados nos casos de ITU diagnosticados em um laboratório universitário, de 2013 a 2015 (n=114).



Fonte: Dados da pesquisa, 2016.

### 5.3 Teste de suscetibilidade aos antimicrobianos

No teste de suscetibilidade aos agentes antimicrobianos, os microrganismos isolados, no geral, foram mais sensíveis aos fármacos meropenem, cefepime e ceftazidima, com percentuais de sensibilidade de 90,5%, 83,3% e 80,5%, respectivamente, como mostra a tabela 2, boas taxas de sensibilidade também foram encontradas frente ao imipenem (79,3%), ceftriaxona (76,6%), cefotaxima (74,7%) e cloranfenicol (72,3%). Os antimicrobianos aos

quais os microrganismos foram mais resistentes foram à tetraciclina (80,8%), ampicilina (72,6%) e cefalotina (67,1%), percentuais de resistência superiores a 50% também foram encontrados para sulfametoxazol-trimetoprim (54,9%), ácido nalidíxico (54,8%) e amoxicilina (56,8%).

Tabela 2 – Suscetibilidade aos antimicrobianos dos microrganismos isolados nos casos de ITU diagnosticados em um laboratório universitário, 2013 a 2015.

ANTIMICROBIANO	SENSÍVEL		RESISTENTE		INTERMEDIÁRIO	
	N	%	N	%	N	%
Ácido nalidíxico	34	36,6	51	54,8	8	8,6
Ampicilina	23	24,2	69	72,6	3	3,2
Amoxicilina	16	43,2	21	56,8	0	0,0
Cefalotina	22	28,9	51	67,1	3	3,9
Cefepime	75	83,3	14	15,6	1	1,1
Cefotaxima	59	74,7	20	25,3	0	0,0
Ceftazidima	33	80,5	7	17,1	1	2,4
Ceftriaxona	59	76,6	18	23,4	0	0,0
Cefuroxima	47	46,5	43	42,6	11	10,9
Ciprofloxacina	64	62,7	38	37,3	0	0,0
Cloranfenicol	60	72,3	23	27,7	0	0,0
Gentamicina	56	80,0	12	17,1	2	2,9
Imipenem	65	79,3	15	18,3	2	2,4
Meropenem	19	90,5	2	9,5	0	0,0
Nitrofurantóina	65	68,4	25	26,3	5	5,3
Norfloxacina	61	60,4	39	38,6	1	1,0
Sulfametoxazol-Trimetoprim	22	43,1	28	54,9	1	2,0
Tetraciclina	5	19,2	21	80,8	0	0,0

Fonte: Dados da pesquisa, 2016.

A *Escherichia coli* especificamente, principal uropatógeno isolado, apresentou um perfil de suscetibilidade muito semelhante ao perfil geral, com uma pequena variação nos valores percentuais, como pode ser visto na a tabela 3. Essa bactéria mostrou-se totalmente sensível ao meropenem, e com altas taxas de sensibilidade a ceftazidima (96,2%), cefepime (89,3%), nitrofurantóina (83,1%), imipenem (83,0%) e ceftriaxona (82,7%). Altas taxas de

resistência foram encontradas frente à tetraciclina (84,2%), ampicilina (73,3%) e cefalotina (70,2%). Além disso, esse microrganismo foi mais resistente que sensível quando testado com amoxicilina, sulfametoxazol-trimetoprim e ácido nalidíxico, com percentuais de resistência de 59,1%, 58,1% e 50,9%, respectivamente.

Tabela 3 – Suscetibilidade aos antimicrobianos de espécies de *Escherichia coli* isoladas nos casos de ITU diagnosticados em um laboratório universitário, 2013 a 2015.

ANTIMICROBIANO	SENSÍVEL		RESISTENTE		INTERMEDIÁRIO	
	N	%	N	%	N	%
Ácido nalidíxico	27	47,4	29	50,9	1	1,8
Ampicilina	14	23,3	44	73,3	2	3,3
Amoxicilina	9	40,9	13	59,1	0	0,0
Cefalotina	12	25,5	33	70,2	2	4,3
Cefepime	50	89,3	5	8,9	1	1,8
Cefotaxima	36	76,6	11	23,4	0	0,0
Ceftazidima	25	96,2	1	3,8	0	0,0
Ceftriaxona	43	82,7	9	17,3	0	0,0
Cefuroxima	32	50,8	26	41,3	5	7,9
Ciprofloxacina	37	64,9	20	35,1	0	0,0
Cloranfenicol	35	76,1	11	23,9	0	0,0
Gentamicina	30	73,2	9	22,0	2	4,9
Imipenem	44	83,0	9	17,0	0	0,0
Meropenem	12	100	0	0,0	0	0,0
Nitrofurantoína	49	83,1	7	11,9	3	5,1
Norfloxacina	39	63,9	21	34,4	1	1,6
Sulfametoxazol-Trimetoprim	13	41,9	18	58,1	0	0,0
Tetraciclina	3	15,8	16	84,2	0	0,0

Fonte: Dados da pesquisa, 2016.

A segunda bactéria mais frequente foi a *Klebsiella pneumoniae*, no TSA, apresentado na tabela 4, sua sensibilidade foi elevada em relação ao imipenem (80,0%), gentamicina (77,8%), ceftazidima (71,4%) e ceftriaxona (71,4%). Por outro lado, foi encontrada elevada resistência a ampicilina (81,3%) e tetraciclina (80,0%). Percentuais de resistência superiores a 50% também foram encontrados para a cefalotina, sulfametoxazol-

trimetoprim, ácido nalidíxico, nitrofurantoína, norfloxacino e ciprofloxacino, com valores de 62,5%, 62,5%, 61,5%, 60,0%, 60,0% e 55,6%, respectivamente.

Tabela 4 – Suscetibilidade aos antimicrobianos de espécies de *Klebsiella pneumoniae* isoladas nos casos de ITU diagnosticados em um laboratório universitário, 2013 a 2015.

ANTIMICROBIANO	SENSÍVEL		RESISTENTE		INTERMEDIÁRIO	
	N	%	N	%	N	%
Ácido nalidíxico	4	30,8	8	61,5	1	7,7
Ampicilina	2	12,5	13	81,3	1	6,3
Amoxicilina	4	57,1	3	42,9	0	0,0
Cefalotina	5	31,3	10	62,5	1	6,3
Cefepime	11	68,8	5	31,3	0	0,0
Cefotaxima	10	66,7	5	33,3	0	0,0
Ceftazidima	5	71,4	2	28,6	0	0,0
Ceftriaxona	10	71,4	4	28,6	0	0,0
Cefuroxima	9	50,0	8	44,4	1	5,6
Ciprofloxacina	8	44,4	10	55,6	0	0,0
Cloranfenicol	10	66,7	5	33,3	0	0,0
Gentamicina	7	77,8	2	22,2	0	0,0
Imipenem	12	80,0	2	13,3	1	6,7
Nitrofurantoína	6	40,0	9	60,0	0	0,0
Norfloxacina	6	40,0	9	60,0	0	0,0
Sulfametoxazol-Trimetoprim	3	37,5	5	62,5	0	0,0
Tetraciclina	1	20,0	4	80,0	0	0,0

Fonte: Dados da pesquisa, 2016.

Para as espécies de *Staphylococcus aureus* isoladas, analisou-se também no TSA a clindamicina, vancomicina, eritromicina e penicilina. Os achados de sensibilidade e resistência dessa bactéria são apresentados na tabela 5. Como pode ser verificado, ela foi totalmente sensível ao meropenem, vancomicina e amoxicilina, alta sensibilidade também foi apresentada em relação à gentamicina (80%). Enquanto isso, altos índices de resistência também foram encontrados em relação à penicilina (75,0%) e índices de resistência superiores aos de sensibilidade também foram evidenciadas frente à eritromicina, norfloxacino,

ciprofloxacino, e clindamicina, cujos percentuais de resistências foram de 66,7%, 66,7%, 57,1% e 55,6%, respectivamente.

Tabela 5 – Suscetibilidade aos antimicrobianos de espécies de *Staphylococcus aureus* isoladas nos casos de ITU diagnosticados em um laboratório universitário, 2013 a 2015.

ANTIMICROBIANO	SENSÍVEL		RESISTENTE		INTERMEDIÁRIO	
	N	%	N	%	N	%
Ampicilina	2	66,7	1	33,3	0	0,0
Amoxicilina	3	100	0	0,0	0	0,0
Cefepime	2	66,7	1	33,3	0	0,0
Ceftazidima	1	25,0	2	50,0	1	25,0
Ciprofloxacina	3	42,9	4	57,1	0	0,0
Clindamicina	4	44,4	5	55,6	0	0,0
Clorafenicol	5	62,5	3	37,5	0	0,0
Eritromicina	2	33,3	4	66,7	0	0,0
Gentamicina	4	80,0	1	20,0	0	0,0
Meropenem	5	100	0	0,0	0	0,0
Nitrofurantoína	2	66,7	1	33,3	0	0,0
Norfloxacina	2	33,3	4	66,7	0	0,0
Penicilina	2	25,0	6	75,0	0	0,0
Sulfametoxazol-Trimetoprim	3	42,9	3	42,9	1	14,3
Vancomicina	5	100	0	0,0	0	0,0

Fonte: Dados da pesquisa, 2016.

## 6 DISCUSSÃO

### 6.1 Frequência das infecções urinárias diagnosticadas

No presente estudo observou-se uma frequência de 29,6% de casos positivos de infecção urinária, semelhante a outros estudos realizados também com pacientes ambulatoriais. Um deles foi realizado por Costa *et al.* (2010) em um laboratório de análises clínicas em Campina Grande (PE), no qual esse valor foi de 28,9%. Moraes *et al.* (2014) também realizaram estudo semelhante em Jataí (GO) encontrando uma frequência de 23,4% de casos positivos. Braios *et al.* (2009), por outro lado, obtiveram um percentual menor, correspondente a 9,73%, na cidade de Presidente Prudente (SP).

De forma geral, essa frequência foi maior em indivíduos do sexo feminino, correspondente a 73,7% dos casos diagnosticados. De fato, o sexo feminino é apontado pela literatura como o de maior prevalência de infecções urinárias e este achado corrobora com os de Santana *et al.* (2012b), Lo *et al.* (2013) e Grandino (2011), cujos percentuais de casos diagnosticados em mulheres foram de 68,8%, 72,6% e 86,7%, respectivamente.

Essa alta frequência em pessoas do sexo feminino foi mais evidente nos indivíduos adultos, na faixa etária entre 19 a 59 anos, que foi também a faixa etária de maior frequência de ITU nesse estudo, independente do sexo. A maior suscetibilidade das mulheres, principalmente na idade adulta, está relacionada a fatores fisiológicos, tais como a uretra mais curta e a maior proximidade desta com a região periuretral, favorecendo a contaminação (SANTANA *et al.*, 2012b). Também são fatores de risco para este grupo o ato sexual e a gravidez, mais prevalentes nessa faixa etária (MALDANER *et al.*, 2011). Os homens além de não apresentarem esses fatores predisponentes, ainda contam com as propriedades antibacterianas da secreção prostática, resultando em baixa prevalência nessa idade (LOPES *et al.*, 2012).

A frequência foi relativamente baixa em crianças e jovens, correspondente a 1,8% em cada grupo e inferior a que foi encontrada por Santana *et al.* (2012a) e Menin e Grazziotin (2010), provavelmente por que a população total de estudo desses trabalhos apresentavam uma maior variação da faixa etária, incluindo crianças e jovens, enquanto que no presente estudo a população total foi composta majoritariamente por adultos e idosos, com média de idade de 53 anos. As crianças e jovens representaram apenas 3,9% (n=15) da população total analisada.

A segunda faixa etária mais frequente foi a de idade acima dos 60 anos (idosos), com um percentual total de casos positivos de 42,4%, e uma frequência maior no sexo masculino, próximo aos resultados encontrados por Costa *et al.* (2010), cujo percentual correspondente para essa faixa etária foi de 36,9%, com predominância também no sexo masculino. De modo geral, os idosos compõem um grupo com importantes fatores de riscos, tanto as mulheres quanto os homens, resultando nessa distribuição elevada. Estes fatores incluem anormalidades do trato urinário, que são mais frequentes em indivíduos idosos, nas mulheres refere-se principalmente a deficiência estrogênica pós-menopausa e a ocorrência de cistocele, enquanto que nos homens está relacionado especialmente à redução da atividade bactericida da secreção prostática e à hipertrofia prostática. Em ambos os sexos, a presença de comorbidades, uso de cateter de demora e declínio do status cognitivo, predis põem também a ocorrência dessas infecções (DALLACORTE; SCHNEIDER; BENJAMIN, 2007).

## 6.2 Microrganismos isolados

Dentre os casos positivos, as enterobactérias foram os microrganismos mais isolados, com um percentual de 88,6%, em segundo lugar ficaram os cocos Gram-positivos, isolados em 9,6% dos casos, e por último os bacilos Gram-negativos não fermentadores, com percentual de 1,8%. Essa distribuição corrobora com a encontrada por Santana *et al.* (2012a), num estudo com pacientes ambulatoriais e hospitalares em São Luís (MA), que aponta as enterobactérias como as maiores causadoras de ITU, seguido dos cocos Gram-positivos e dos bacilos Gram-negativos não fermentadores, com um percentual de 85,5%, 10,2% e 4,3%, respectivamente. Beraldo-Massoli *et al.* (2012), na região de Jaboicabal (SP), por outro lado, não evidenciaram em seu estudo a presença de bacilos Gram-negativos não fermentadores, mas o grupo das enterobactérias também foi predominante (83,0%), seguido dos cocos Gram-positivos (17,0%), num percentual um pouco maior que o do presente estudo.

As enterobactérias compõem a microbiota normal do intestino dos seres humanos e constituem a maior e mais heterogênea coleção de bacilos Gram-negativos de importância médica (SANTANA *et al.*, 2012b). A predominância dessas bactérias como agentes etiológicos das infecções urinárias justifica a alta incidência dessa patologia em mulheres, uma vez que a contaminação do trato urinário através da uretra é facilitada, devido a sua proximidade com a região perianal.

Analisando cada microrganismo separadamente, nota-se que os três mais frequentes foram *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*, numa frequência de 57,0%, 15,8% e 8,8%, respectivamente. A ordem segue com *Hafnia alvei*, *Proteus mirabilis* e *Citrobacter* sp (identificados em um número menor de casos), e diversos outros patógenos com frequência inferior a 1% cada.

A *Escherichia coli* é relatada extensamente na literatura como o principal patógeno causador de ITU, na comunidade é comumente isolada em cerca de 60,0% a 90,0% dos casos (MALDANER *et al.*, 2011). Além dela, *Staphylococcus saprophyticus* (mais importante em mulheres jovens e sexualmente ativas), *Klebsiella* spp, e *Proteus* spp também são apresentados como responsáveis por essas infecções, na ordem de 10 a 15% dos casos, enquanto que *Staphylococcus aureus*, representa cerca de 3,0% deles (BITENCOURT; PAVANELLI, 2014).

A predominância de *Escherichia coli* nessas infecções foi constatada por diversos autores, nem sempre na frequência comumente relatada na literatura, mas sempre como o principal agente etiológico. No presente estudo, por exemplo, a frequência foi um pouco menor (57,0%), provavelmente pela maior expressão de outros agentes patogênicos, como o *Staphylococcus aureus*, que apresentou frequência maior do que a que também é comumente encontrada na literatura. Moraes *et al.* (2014) encontraram resultado próximo em seu trabalho, em relação à frequência de *Escherichia coli* aqui apresentada, correspondente a 61,0%. Muller, Santos e Corrêa (2008), por outro lado, encontraram resultado menor em Umuarama (PR), da ordem de 36,5%. Enquanto que outros autores obtiveram percentuais maiores, foi o caso de Faria, Bazoni e Ferreira (2016), na região sul do Espírito Santo, com 71,0%, Lo *et al.* (2013), com 76,6%, num estudo com crianças e adolescentes em São Paulo (SP), e Korb *et al.* (2013) na região metropolitana de Curitiba (PR), com 90,5%. Mostrando que apesar dessa bactéria estar em primeiro lugar como causadora de infecções urinárias, a frequência com que aparece nos estudos pode variar um pouco, de acordo com o local e a população de estudo, apontando, em alguns casos, para um incremento na frequência de ITU causada por outros patógenos comumente encontrados, bem como o aparecimento de outros agentes mais atípicos.

O segundo patógeno mais frequente foi a *Klebsiella pneumoniae*, em outros estudos em diferentes locais ela também foi a segunda bactéria mais isolada, como no de Grandino (2011), numa frequência de 10,6%, e no de Rodrigues e Barroso (2011), com 11,0%, num estudo envolvendo pacientes ambulatoriais e hospitalares. Outros autores, no

entanto, identificaram *Proteus mirabilis* como o segundo maior causador dessas infecções, foi o caso de Lo *et al.* (2013) e Faria, Bazoni e Ferreira (2016), cuja frequência foi de 10,3% e 12,1%, respectivamente, enquanto que no presente estudo *Proteus mirabilis* ficou em quinto lugar, com um percentual de apenas 2,6%. Já no estudo de Dallacorte, Schneider e Benjamin (2007), com idosos hospitalizados em Porto Alegre (RS), a *Klebsiella pneumoniae* não foi identificada em nenhum dos casos positivos.

O mesmo acontece com o *Staphylococcus aureus*, que aqui foi identificado como o terceiro uropatógeno mais frequente (8,8%), num percentual um pouco acima do encontrado na literatura. Esse percentual foi próximo ao encontrado por Santana *et al.* (2012a), cujo valor foi de 8,9% para pacientes ambulatoriais, correspondendo ao quarto patógeno mais frequente nesse estudo. Diferente dos estudos de Lo *et al.* (2013), Silveira *et al.* (2010), com pacientes hospitalares, e Grandino (2011), em que esse percentual foi de apenas 0,34%, 1,1% e 1,2%, ocupando as posições de sétimo, oitavo e sexto lugar como agente etiológico, respectivamente. Mais discrepantes ainda foram os resultados encontrados por Menin e Grazziotin (2010), em Erechim (RS) e por Rodrigues e Barroso (2011), nos quais o *Staphylococcus aureus* não foi isolado em nenhum dos casos de ITU confirmada. Isso mostra que para além da *Escherichia coli*, a distribuição dos demais patógenos causadores de ITU pode variar um pouco, mesmo dentro do grupo das enterobactérias, dependendo do local e de características da população de estudo, corroborando com a informação apresentada por Bitencourt e Pavanelli (2014).

Foram identificados também outros microrganismos como causadores de ITU, numa frequência relativamente baixa (inferior a 1,0%), alguns até não muito comuns e pouco relatados na literatura, foi o caso de *Burkholderia cepacia*, *Enterobacter sakazakii*, *Escherichia fergusonii*, *Flavobacterium indologenes*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Salmonella* spp, *Serratia liquefaciens* e *Staphylococcus saprophyticus*.

O *Staphylococcus saprophyticus* é apresentado pela literatura como o segundo maior causador de ITU, numa frequência de 10,0% a 20,0%, especialmente em mulheres jovens e sexualmente ativas (DIAS; COELHO; DORIGON, 2015). Tal fato não foi observado no presente trabalho, pelo contrário, sua frequência foi bastante baixa, talvez pela idade média elevada da população de estudo. Esse fato também não foi identificado por Grandino (2011) e Braoios *et al.* (2009) em seus trabalhos, em que esse patógeno foi identificado numa frequência de apenas 2,8% e 3,4%, respectivamente, enquanto que Korb *et al.* (2013) sequer encontraram esse patógeno em suas análises, todos esses estudos com pacientes não hospitalizados.

### 6.3 Teste de suscetibilidade aos antimicrobianos

De forma geral, na análise da suscetibilidade aos antimicrobianos foi observado que nenhum fármaco testado foi totalmente efetivo contra o conjunto dos microrganismos isolados, porém alguns apresentaram sensibilidade aceitável, com altos percentuais, como o meropenem (90,5%), cefepime (83,3%), ceftazidima (80,5%), imipenem (79,3%), ceftriaxona (76,6%), cefotaxima (74,7%) e cloranfenicol (72,3%). Faria, Bazoni e Ferreira (2016) também evidenciaram em seus resultados uma boa sensibilidade para alguns desses agentes, em percentuais próximos, como o imipenem (97,3%), ceftriaxona (82,1%) e cefotaxima (78,6%).

Analisando *Escherichia coli* separadamente, é notável uma distribuição semelhante, a qual foi mais sensível ao meropenem (100%), ceftazidima (96,2%), cefepime (89,3%), nitrofurantoína (83,1%), imipenem (83,0%) e ceftriaxona (82,7%). Grillo *et al.* (2013), num estudo com pacientes pediátricos em Porto Velho (RO), e Maldaner *et al.* (2011) também analisaram a suscetibilidade de *Escherichia coli* separadamente e observaram igualmente uma boa sensibilidade dessa bactéria ao imipenem e nitrofurantoína, com percentuais semelhantes aos aqui apresentados, porém o primeiro autor encontrou resultados diferentes para os fármacos ceftriaxona e ceftazidima, os quais apresentaram uma resistência moderada com percentuais de 60% e 50% respectivamente. Já a bactéria *Klebsiella pneumoniae* foi mais sensível ao imipenem (80,0%) e gentamicina (77,8%). E o *Staphylococcus aureus* foi totalmente sensível ao meropenem, vancomicina e amoxicilina.

Por outro lado, levando em consideração todas as bactérias isoladas, altos percentuais de resistência foram obtidos para tetraciclina (80,8%), ampicilina (72,6%), cefalotina (67,1%), sulfametoxazol-trimetoprim (54,9%), ácido nalidíxico (54,8%) e amoxicilina (56,8%). Em seu estudo, Menin e Grazziotin (2010) também encontraram uma alta resistência para ampicilina, da ordem de 69,44%, e para o sulfametoxazol-trimetoprim (63,63%). Assim como no trabalho de Beraldo-Massoli *et al.* (2012), no qual a ampicilina apresentou o maior índice de resistência (55%), seguido da tetraciclina (51%) e do ácido nalidíxico (45%).

*Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* apresentaram percentuais de resistência semelhantes ao perfil geral, sendo mais resistentes principalmente à tetraciclina, ampicilina e cefalotina. Além disso, a primeira bactéria foi bastante resistente à amoxicilina, enquanto a segunda foi consideravelmente resistente à nitrofurantoína, norfloxacino e ciprofloxacino, todos esses antimicrobianos com percentuais de resistência superiores a 50%.

Esses resultados foram semelhantes aos de Koch *et al.* (2008), no Rio Grande (RS), Grillo *et al.* (2013) e Braoios *et al.* (2009), no que diz respeito aos antimicrobianos com maior resistência por essas duas bactérias analisadas separadamente, porém com percentuais menores. Resultados discrepantes para *Escherichia coli* foram apresentados por Lopes *et al.* (2012), cujo estudo em Viçosa (MG) mostrou nenhum percentual de resistência para o sulfametoxazol-trimetoprim e baixa resistência para o ácido nalidíxico (2,08%).

Quanto à resistência do *Staphylococcus aureus*, vários antimicrobianos se mostraram pouco eficazes, com percentuais de resistência acima de 50%, foi o caso da penicilina, eritromicina, norfloxacino, ciprofloxacino, e clindamicina. Braoios *et al.* (2009) encontraram resultados consideravelmente menores em seu estudo, no qual o percentual de resistência a nenhum desses fármacos atingiu 50% para essa bactéria, sendo 41,6% o percentual máximo encontrado, para a penicilina.

Altos percentuais de resistência acabam limitando o uso desses antibióticos no tratamento das infecções urinárias, especialmente no tratamento empírico, devido o aumento das chances de falha terapêutica. É o caso da tetraciclina e a ampicilina, por exemplo, em que os índices de resistência gerais foram superiores a 70%.

A escolha empírica dos antimicrobianos para o tratamento da ITU é determinada principalmente por dados epidemiológicos locais, possibilitando o conhecimento dos patógenos mais frequentes e do padrão de resistência bacteriana, estes podem variar com base na população de estudo, em cada localidade e ao longo do tempo (KOCH *et al.*, 2008).

Fármacos recomendados como primeira escolha no tratamento de ITU não complicada apresentaram altos índices de resistência no presente estudo, ao sulfametoxazol-trimetoprim, por exemplo, foram resistentes 54,9% de todas as bactérias isoladas, 58,1% das espécies de *Escherichia coli*, 62,5% das espécies de *Klebsiella pneumoniae* e 42,9% das espécies de *Staphylococcus aureus*. Com base nesse retrato da situação é importante salientar que as diretrizes atuais não recomendam a terapia empírica com sulfametoxazol-trimetoprim quando as resistências locais forem superiores a 20% (BEVERIDGE *et al.*, 2011).

A nitrofurantoína, outro fármaco de primeira escolha para cistites não complicadas, especialmente indicado em casos de gravidez, também apresentou alto percentual de resistência, da ordem de 60%, especificamente por *Klebsiella pneumoniae*.

Inclusive as fluoroquinolonas, que são fármacos alternativos para o tratamento de ITU não complicada, e de primeira escolha para o tratamento de pielonefrite não complicada, representadas aqui pelo ciprofloxacino e norfloxacino, apresentaram percentuais

consideráveis de resistência pelo conjunto de microrganismos isolados, com valores de 37,3% e 38,6%, respectivamente. As diretrizes também não recomendam a terapia empírica com as fluoroquinolonas quando sua resistência local for desconhecida ou superior a 10% (TAKHAR; MORAN, 2014).

Tais valores desaconselham, portanto, o uso desses fármacos (sulfametoxazol-trimetoprim, ciprofloxacino e norfloxacino) na terapia empírica das infecções urinárias nessa população de estudo, limitando ainda mais as opções de tratamento, a não ser quando o microrganismo infectante for conhecidamente suscetível.

Altos níveis de resistência foram evidenciados aqui, assim como tem aumentando em todo o mundo, tanto em pacientes hospitalizados quanto pacientes ambulatoriais, graças à demora no diagnóstico dessas infecções e à utilização indiscriminada, empírica ou errônea dos antimicrobianos no tratamento, tornando-se uma preocupação crescente, principalmente nos países em desenvolvimento.

O tratamento ideal é aquele feito de forma específica e direcionada para cada indivíduo, envolvendo o isolamento e identificação do agente etiológico, bem como a análise da suscetibilidade do mesmo aos agentes antimicrobianos. É necessário também uma dosagem e duração adequada do tratamento para eliminar todos os uropatógenos de interesse. Essas estratégias além de aumentarem as chances de sucesso terapêutico também contribuem de maneira significativa para evitar o desenvolvimento de microrganismos resistentes.

## 7 CONCLUSÃO

A infecção urinária é uma condição clínica que acarreta significativa morbidade aos indivíduos e no presente estudo foi mais frequente em pessoas do sexo feminino, especialmente em idade adulta. As enterobactérias foram as principais bactérias isoladas, sobretudo a *Escherichia coli*, com alta frequência nos casos positivos.

O TSA permitiu conhecer como as bactérias isoladas se comportaram frente aos antimicrobianos testados, mostrando significativo percentual de resistência a diversos fármacos, dentre eles aqueles estabelecidos como fármacos de primeira escolha para o tratamento dessa patologia, como o sulfametoxazol-trimetoprim, nitrofurantoína e algumas fluoroquinolonas, tornando não recomendável o uso empírico desses agentes.

Com isso, foi possível caracterizar as infecções urinárias nessa população, quanto à etiologia e suscetibilidade aos antimicrobianos, fornecendo informações importantes para consultas epidemiológicas e para subsidiar o tratamento empírico nessa localidade, quando este se fizer necessário. Além disso, esses altos percentuais de resistência identificados apontam para a necessidade do uso de terapias alternativas cada vez mais racionais, para a realização de diagnósticos e tratamentos mais específicos, para a necessidade de se manter uma vigilância constante sobre o aumento da resistência microbiana e também para a importância do desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e preventivas.

## REFERÊNCIAS

- BAIL, L.; ITO, C. A. S.; ESMERINO, L. A. Infecção do trato urinário: comparação entre o perfil de susceptibilidade e a terapia empírica com antimicrobianos. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Rio de Janeiro, v. 38, n. 1, p. 51-56, 2006.
- BERALDO-MASSOLI, M. C. *et al.* Prevalência de infecções urinárias em pacientes atendidos pelo sistema único de saúde e sua suscetibilidade aos antimicrobianos. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 45, n. 3, p.318-321, 30 set. 2012. Disponível em: <<http://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/47665>>. Acesso em: 25 abr. 2015.
- BEVERIDGE, L. A. *et al.* Optimal management of urinary tract infections in older people. **Clinical Interventions in Aging**, [S.l.], p. 173-180, jun. 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3131987/>>. Acesso em: 8 abr. 2016.
- BITENCOURT, J. S.; PAVANELLI, M. F. Urinary infection in patients of public health care of Campo Mourão-PR, Brazil: bacterial prevalence and sensitivity profile. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 50, n. 5, p. 346-341, out. 2014.
- BRAIOS, A. *et al.* Infecções do trato urinário em pacientes não hospitalizados: etiologia e padrão de resistência aos antimicrobianos. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 45, n. 6, p. 449-456, dez. 2009.
- BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Microbiologia clínica para o controle de infecção relacionada à assistência à saúde**. Módulo 3: Principais Síndromes Infeciosas. 2013a. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 25 abr. 2015.
- BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Microbiologia clínica para o controle de infecção relacionada à assistência à saúde**. Módulo 4: Procedimentos Laboratoriais: da requisição do exame à análise microbiológica e laudo final. 2013b. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 25 abr. 2015.
- CAMARGO, I. L. B. da C. *et al.* Diagnóstico bacteriológico das infecções do trato urinário: Uma revisão técnica. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 34, n. 1, p.70-78, jan./mar. 2001. Disponível em: <<http://www.revistas.usp.br/rmrp/article/viewFile/1194/1213>>. Acesso em: 25 abr. 2015.
- COSTA, L. C. *et al.* Infecções urinárias em pacientes ambulatoriais: prevalência e perfil de resistência aos antimicrobianos. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Rio de Janeiro, v. 42, n. 3, p.175-180, 2010.
- DALLACORTE, R. R.; SCHNEIDER, R. H.; BENJAMIN, W. Perfil das infecções do trato urinário em idosos hospitalizados na Unidade de Geriatria do Hospital São Lucas da PUCPR. **Scientia Medica**, Porto Alegre, v. 17, n. 4, p.197-204, out./dez. 2007. Disponível em:<<http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/scientiamedica/article/download/2100/2750>>. Acesso em: 25 abr. 2015.

DIAS, I. O. V.; COELHO, A. M.; DORIGON, I. Infecção do trato urinário em pacientes ambulatoriais: prevalência e perfil de sensibilidade frente aos antimicrobianos no período de 2009 a 2012. **Saúde (Santa Maria)**, Santa Maria, v. 41, n. 1, p.209-218, jan./jul. 2015.

DIELUBANZA, E. J.; MAZUR, D. J.; SCHAEFFER, A. J. Management of non-catheter-associated complicated urinary tract infection. **Infectious Disease Clinics of North America**, [S.l.], v. 28, n. 1, p. 121-134, mar. 2014. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891552013000834>>. Acesso em: 8 abr. 2016.

DODOU, H. V. **Infecções do trato urinário em idosos residentes em instituição de longa permanência em Fortaleza, Ceará**. 2014. 58 f. Monografia (Graduação em Farmácia) Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2014.

DREKONJA, D. M.; JOHNSON, J. R. Urinary tract infections. **Primary Care: Clinics in Office Practice**, [S.l.], v. 35, n. 2, p. 345-367, jun. 2008. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0095454308000055>>. Acesso em: 8 abr. 2016.

DUARTE, G. *et al.* Infecção urinária na gravidez. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 2, p. 93-100, fev. 2008.

ESTRIDGE, B. H.; REYNOLDS, A. P. **Técnicas básicas de laboratório clínico**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2011. 800 p.

FARIA, R. J.; BAZONI, P. S.; FERREIRA, C. E. F. Prevalência e sensibilidade de microrganismos isolados em uroculturas no Espírito Santo, Brasil. **Infarma**, Brasília, v. 28, n. 1, p. 5-9, 2016.

FLORES-MIRELES, A. L. *et al.* Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. **Nature Reviews Microbiology**, Londres, v. 13, n. 5, p. 269-284, 8 abr. 2015.

FOXMAN, B. Urinary tract infection syndromes. **Infectious Disease Clinics of North America**, [S.l.], v. 28, n. 1, p. 1-13, mar. 2014. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891552013000743>>. Acesso em: 8 abr. 2016.

GLASER, A. P.; SCHAEFFER, A. J. Urinary tract infection and bacteriuria in pregnancy. **Urologic Clinics of North America**, [S.l.], v. 42, n. 4, p. 547-560, nov. 2015. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0094014315000452>>. Acesso em: 8 abr. 2016.

GRABE, M. *et al.* Guidelines on Urological Infections. Associação Europeia de Urologia. 2010. Disponível em: <<http://www.uroweb.org>>. Acesso em: 19 maio 2013.

GRANDINO, R. M. **Infecção do trato urinário: prevalência e perfil de sensibilidade bacteriana em pacientes ambulatoriais**. 2011. 21f. Monografia (Graduação em Farmácia), Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, 2011.

GRILLO, V. T. R. S. *et al.* Incidência bacteriana e perfil de resistência a antimicrobianos em pacientes pediátricos de um hospital público de Rondônia, Brasil. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, São Paulo, v. 34, n. 1, p. 117-123, 2013.

HEILBERG, I. P.; SCHOR, N. Abordagem diagnóstica e terapêutica na infecção do trato urinário - ITU. **Revista da Associação Médica Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 49, n. 1, p.109-116, jan. 2003. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-42302003000100043&script=sci\\_abstract&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-42302003000100043&script=sci_abstract&tlng=pt)>. Acesso em: 25 abr. 2015.

KNOTTNERUS, B. J. *et al.* Toward a simple diagnostic index for acute uncomplicated urinary tract infections. **The Annals of Family Medicine**, Cleveland, v. 11, n. 5, p.442-451, 1 set. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24019276>>. Acesso em: 25 abr. 2015.

KOCH, R. C. *et al.* Resistência antimicrobiana dos uropatógenos em pacientes ambulatoriais, 2000-2004. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, v. 41, n. 3, p. 277-281, maio/jun. 2008.

KOCH, V. H.; ZUCCOLOTTO, S. M. C. Infecção do trato urinário: Em busca das evidências. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 79, p.97-106, 2003. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0021-75572003000700011>>. Acesso em: 25 abr. 2015.

KONEMAN, E. W. *et al.* **Diagnóstico microbiológico: Texto e atlas colorido**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

KORB, A. *et al.* Perfil de resistência da bactéria *Escherichia coli* em infecções do trato urinário em pacientes ambulatoriais. **Revista de Biologia e Ciências da Terra**, São Cristóvão, v. 13, n. 1, p. 72-79, 2013.

LANE, D. R.; TAKHAR, S. S. Diagnosis and management of urinary tract infection and pyelonephritis. **Emergency Medicine Clinics of North America**, [S.l.], v. 29, n. 3, p. 539-552, ago. 2011. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0733862711000356>>. Acesso em: 8 abr. 2016.

LITTLE, P. *et al.* Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract infection: Randomised controlled trial. **British Medical Journal**, Londres, v. 340, n. 1, p.199, fev. 2010. Disponível em: <<http://www.bmj.com/content/340/bmj.c199>>. Acesso em: 25 abr. 2015.

LITZA, J. A.; BRILL, J. R. Urinary tract infections. **Primary Care: Clinics in Office Practice**, [S.l.], v. 37, n. 3, p. 491-507, set. 2010. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0095454310000412>>. Acesso em: 8 abr. 2016.

LO, D. S. *et al.* Infecção urinária comunitária: Etiologia segundo idade e sexo. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 35, n. 2, p.93-98, 2013. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0101-28002013000200003&script=sci\\_abstract&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0101-28002013000200003&script=sci_abstract&tlng=pt)>. Acesso em: 25 abr. 2015.

LOPES, P.M. *et al.* *Escherichia coli* como agente etiológico de infecções do trato urinário em pacientes do município de Viçosa-MG. **Revista Brasileira de Farmácia**, Rio de Janeiro, v. 93, n. 1, p. 43-47, 2012. Disponível em: <<http://www.rbfarma.org.br/files/rbf-2012-93-1-8.pdf>>. Acesso em: 8 abr. 2016.

MALDANER, N. L. *et al.* Perfil Antimicrobiano de Cepas de *Escherichia coli* Isolados de Pessoas com Suspeita de Infecção do Trato Urinário. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Rio de Janeiro, v. 43, n. 2, p.145-147, 2011.

MATUSZKIEWICZ-ROWIŃSKA, J.; MAŁYSZKO, J.; WIELICZKO, M. Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems. **Archives of Medical Science**, Polônia, v. 1, p. 67-77, 2015.

MEHNERT-KAY, S. A. Diagnosis and management of uncomplicated urinary tract infections. **American Family Physician**, Tulsa, v. 72, n. 3, p.451-456, ago. 2005. Disponível em: <<http://www.aafp.org/afp/2005/0801/p451.html>>. Acesso em: 25 abr. 2015.

MEISTER, L. *et al.* History and physical examination plus laboratory testing for the diagnosis of adult female urinary tract infection. **Academic Emergency Medicine**, Des Plaines, v. 20, n. 7, p.631-645, jul. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23859578>>. Acesso em: 25 abr. 2015.

MENEZES, E. A. *et al.* Frequência de microrganismos causadores de infecções urinárias hospitalares em pacientes do hospital geral de Fortaleza. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Rio de Janeiro, v. 37, n. 4, p.243-246, 2005.

MENIN, V. T.; GRAZZIOTIN, N. A. Infecções do trato urinário diagnosticada no laboratório universitário - Campus Erechim/RS. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Rio de Janeiro, v. 42, n. 4, p.307-310, 2010.

MORAES, D. *et al.* Prevalence of uropathogens and antimicrobial susceptibility profile in outpatient from Jataí-GO. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 50, n. 3, p. 200-204, jun. 2014.

MULLER, E. V.; SANTOS, D. F.; CORRÊA, N. A. B. Prevalência de microrganismos em infecções do trato urinário de pacientes atendidos no laboratório de análises clínicas da Universidade Paranaense - Umuarama - PR. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Rio de Janeiro, v. 40, n. 1, p.35-37, jan. 2008.

NANDA, N.; JUTHANI-MEHTA, M. Novel biomarkers for the diagnosis of urinary tract infection - a systematic review. **Biomarker Insights**, [S.l.], v. 4, p. 111-121, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2729697/>>. Acesso em: 8 abr. 2016.

NICOLLE, L. E. Complicated urinary tract infection in adults. **Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology**, Oakville, v. 16, n. 6, p.349-360, nov./dez. 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2094997/>>. Acesso em: 25 abr. 2015.

NICOLLE, L. E. Uncomplicated urinary tract infection in adults including uncomplicated pyelonephritis. **Urologic Clinics of North America**, [s.l.], v. 35, n. 1, p. 1-12, fev. 2008. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0094014307000894>>. Acesso em: 8 abr. 2016.

NICOLLE, L. E. Urinary tract infections in special populations. **Infectious Disease Clinics of North America**, [S.l.], v. 28, n. 1, p. 91-104, mar. 2014. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891552013000779>>. Acesso em: 8 abr. 2016.

NIELUBOWICZ, G. R.; MOBLEY, H. L. T. Host–pathogen interactions in urinary tract infection. **Nature Reviews Urology**, Londres, v. 7, n. 8, p. 430-441, 20 jul. 2010.

RODRIGUES, F. J. B.; BARROSO, A. P. D. Etiologia e sensibilidade bacteriana em infecções do tracto urinário. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**, Lisboa, v. 29, n. 2, p. 123-131, jul./dez. 2011. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0870902511700165>>. Acesso em: 8 abr. 2016.

SANTANA, T. C. F. S. *et al.* Prevalência e resistência bacteriana aos agentes antimicrobianos de primeira escolha nas infecções do trato urinário no município de São Luís-MA. **Revista de Patologia Tropical**, Goiânia, v. 41, n. 4, p. 409-418, dez. 2012a.

SANTANA, T. C. F. S. *et al.* Perfil de resistência de *Escherichia coli* e *Klebsiella spp* isoladas de urocultura de comunidade do município de São Luis-MA no período de 2005-2008. **Revista de Patologia Tropical**, Goiânia, v. 41, n. 3, p. 295-303, jul./set. 2012b.

SANTOS, J. C.; WEBER, L. P.; PEREZ, L. R. R. Evaluation of urinalysis parameters to predict urinary-tract infection. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 11, n. 5, p.479-481, out. 2007. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1413-86702007000500008&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1413-86702007000500008&script=sci_arttext)>. Acesso em: 25 abr. 2015.

SCHMIEMANN, G. *et al.* The diagnosis of urinary tract infection: A systematic review. **Deutsches Aerzteblatt International**, Cologne, v. 107, n. 21, p.361-367, maio 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2883276/>>. Acesso em: 25 abr. 2015.

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

SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA. Projeto Diretrizes. **Infecções do Trato Urinário: Diagnóstico**. 2004a. Disponível em: <[http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto\\_diretrizes/067.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/067.pdf)>. Acesso em: 25 abr. 2015.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA. Projeto Diretrizes. **Infecções do Trato Urinário Não Complicadas: Tratamento**. 2004b. Disponível em: <[http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto\\_diretrizes/066.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/066.pdf)>. Acesso em: 25 abr. 2015.

TAKHAR, S. S.; MORAN, G. J. Diagnosis and management of urinary tract infection in the emergency department and outpatient settings. **Infectious Disease Clinics of North America**, [S.l.], v. 28, n. 1, p. 33-48, mar. 2014. Disponível em:

<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891552013000810>>. Acesso em: 8 abr. 2016.

TEIXEIRA, C. B. B.; CANÇADO, M. A. P.; CARVALHAES, J. T. A. Refluxo Vesicoureteral primário na infância: tratamento conservador *versus* intervenção cirúrgica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 36, n. 1, p. 10-17, jan./mar. 2014.

THOMAS, L. TRACY, C. R. Treatment of fungal urinary tract infection. **Urologic Clinics of North America**, [S.l.], v. 42, n. 4, p. 473-483, nov. 2015. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0094014315000518>>. Acesso em: 8 abr. 2016.

TRAUTNER, B. W.; GRIGORYAN, L. Approach to a positive urine culture in a patient without urinary symptoms. **Infectious Disease Clinics of North America**, [S.l.], v. 28, n. 1, p. 15-31, mar. 2014. Disponível em:

<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891552013000767>>. Acesso em: 8 abr. 2016.

WILSON, M.; GAIDO, L. Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients. **Clinical Infectious Diseases**, Denver, v. 38, n. 8, p.1150-1158, 15 abr. 2004. Disponível em: <<http://cid.oxfordjournals.org/content/38/8/1150.long>>. Acesso em: 25 abr. 2015.

XAVIER, R. M. *et al.* **Laboratório na Prática Clínica**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010. 928 p.

ZOWAWI, H. M. *et al.* The emerging threat of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in urology. **Nature Reviews Urology**, Londres, v. 12, n. 10, p. 570-584, 1 set. 2015.

## APÊNDICE A – AUTORIZAÇÃO DO LOCAL DA PESQUISA



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
FACULDADE DE FARMACIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM  
LABORATÓRIO DE ANÁLISES CLÍNICAS E TOXICOLÓGICAS PROF DR  
EURICO LITTON PINHEIRO DE FREITAS

### AUTORIZAÇÃO DO LOCAL DA PESQUISA

Declaro para os devidos fins que autorizo a realização e tenho ciência do conteúdo do projeto intitulado **“CARACTERIZAÇÃO DAS INFECÇÕES URINÁRIAS DIAGNOSTICADAS EM UM LABORATÓRIO UNIVERSITÁRIO”** que tem por finalidade caracterizar as infecções urinárias de pacientes diagnosticados no Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas Prof Dr Eurico Litton Pinheiro de Freitas (LACT), após aprovação no Comitê de Ética e tendo como pesquisadora principal a Dra. Roxeane Martins Monteiro e co-orientadora a Profa. Dra. Renata de Sousa Alves.

Fortaleza, 11 de abril de 2016.

Assinatura manuscrita em azul da Profa. Dra. Maria Goretti Rodrigues de Queiroz.

PROFA. DRA. MARIA GORETTI RODRIGUES DE QUEIROZ  
Chefe do Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas Prof Dr Eurico Litton  
Pinheiro de Freitas

**APÊNDICE B – TERMO DE FIEL DEPOSITÁRIO**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
FACULDADE DE FARMACIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM  
LABORATÓRIO DE ANÁLISES CLÍNICAS E TOXICOLÓGICAS PROF DR  
EURICO LITTON PINHEIRO DE FREITAS**

**TERMO DE FIEL DEPOSITÁRIO**

Declaro para os devidos fins que serei fiel depositária do conteúdo do projeto intitulado **“CARACTERIZAÇÃO DAS INFECÇÕES URINÁRIAS DIAGNOSTICADAS EM UM LABORATÓRIO UNIVERSITÁRIO”**, que tem por finalidade caracterizar as infecções urinárias de pacientes diagnosticados no Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas Prof Dr Eurico Litton Pinheiro de Freitas (LACT), que segue todos os preceitos da RESOLUÇÃO Nº 466, de 12 de dezembro de 2012 e tendo como pesquisadora principal a Dra. Roxelane Martins Monteiro e Co-orientadora a Profa. Dra. Renata de Sousa Alves.

Fortaleza, 11 de abril de 2016.

Assinatura manuscrita em tinta azul de Maria Goretti Rodrigues de Queiroz, sobre uma linha horizontal.

**PROFA. DRA. MARIA GORETTI RODRIGUES DE QUEIROZ**

**Chefe do Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas Prof Dr Eurico Litton  
Pinheiro de Freitas**