

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE – CCS
CURSO DE FARMÁCIA**

IZADORA CORNELLI

**PREVALÊNCIA E PERFIL DE SENSIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS DE
BACTÉRIAS ISOLADAS DE PACIENTES COM INFECÇÃO DO TRATO
URINÁRIO (ITU) ATENDIDOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO/UFSC**

FLORIANÓPOLIS

2018

IZADORA CORNELLI

**PREVALÊNCIA E PERFIL DE SENSIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS DE
BACTÉRIAS ISOLADAS DE PACIENTES COM INFECÇÃO DO TRATO
URINÁRIO (ITU) ATENDIDOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO/UFSC**

Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para obtenção do Título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Thaís Cristine Marques Sincero.

FLORIANÓPOLIS

2018

Izadora Cornelli

**PREVALÊNCIA E PERFIL DE SENSIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS DE
BACTÉRIAS ISOLADAS DE PACIENTES COM INFECÇÃO DO TRATO
URINÁRIO (ITU) ATENDIDOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO/UFSC**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido à Universidade Federal de Santa Catarina como parte dos requisitos necessários para a obtenção do Grau de Bacharel em Farmácia.

Florianópolis, 22 de novembro de 2018.

Banca Examinadora:

Prof.^ª Dra. Thaís Cristine Marques Sincero

Orientadora

Prof. Dr. Marcos José Machado

Membro da banca

Prof.^ª Dra. Dirleise Colle

Membro da banca

*Dedico este trabalho à minha família e amigos
que sempre estiveram presentes direta ou indiretamente
em todos os momentos para minha formação acadêmica.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todas as pessoas que contribuíram no decorrer desta jornada maravilhosa, em especial, a Deus por me iluminar e dar forças para enfrentar todos os obstáculos.

Aos meu pais, Rudimar e Marta, por sempre me apoiarem e acreditarem em mim, sendo meus alicerces durante toda a vida, e principalmente durante a jornada acadêmica me incentivando e ajudando.

Ao meu namorado Djonatan, obrigada por me motivar, ajudar e ser essa pessoa especial e paciente comigo.

A minha orientadora Prof.^a Dr.^a. Thais Cristine Marques Sincero que teve papel fundamental na elaboração deste trabalho, obrigada por aceitar me acompanhar nesta etapa tão importante da vida acadêmica, por ter dado suporte tanto organizacional quanto emocional, além do carinho e paciência durante esta jornada.

Aos membros da banca por aceitarem meu convite, e pelos ensinamentos dados tanto dentro como fora da sala de aula ao longo destes anos.

RESUMO

As infecções do trato urinário (ITUs) estão entre as infecções mais frequentes que acometem tanto homens quanto mulheres em todo o mundo. Estima-se que aproximadamente 40% a 50% das mulheres podem apresentar pelo menos um episódio de ITUs na vida. As ITUs foram responsáveis por 8,6 milhões de atendimentos ambulatoriais nos Estados Unidos em 2007, já no Brasil, 80% das consultas clínicas são relacionadas com as infecções do trato urinário. Como muitas vezes o tratamento é empírico, é fundamental conhecer a prevalência dos principais agentes etiológicos e o perfil de sensibilidade dos mesmo para melhorar a eficácia terapêutica. Este trabalho teve por objetivo descrever a frequência e perfil de sensibilidade aos antimicrobianos dos microrganismos isolados de amostras de urina provenientes de pacientes caracterizados como de origem comunitária, atendidos no Hospital Polydoro Ernani de São Thiago, localizado em Florianópolis – SC, Brasil. Os dados foram obtidos pela análise de culturas microbiológicas de urina cujos isolados foram submetidos ao teste de sensibilidade aos antimicrobianos, entre os anos de 2013 e 2016. Foram analisadas 8.857 uroculturas, e destas os microrganismos mais frequentes foram *Escherichia coli* (59,07%), seguida por *Staphylococcus saprophyticus* (7,73%), *Klebsiella pneumoniae* (7,63%), *Proteus mirabilis* (6,07%) e *Enterococcus faecalis* (4,39%). Na faixa etária pediátrica (0-14) a prevalência do *P. mirabilis* foi de 36,73% e 12,91% das amostras dos sexos masculino e feminino respectivamente. *E. faecalis* foi o segundo microrganismo mais frequente em indivíduos do sexo masculino de 60 anos ou mais com 13,02%. *E. coli* demonstrou elevada resistência aos antimicrobianos Ampicilina (44,7%), Cefalotina (51,6%) e Trimetoprima/Sulfametoxazol (28,5%), e boa sensibilidade a Gentamicina (94,1%), Amicacina (99,9%), Nitrofurantoína (93,2%) e aos carbapenêmicos (99,9%), corroborando com diversos estudos já realizados. Concluiu-se que para a realização do tratamento empírico é necessário levar em consideração a prevalência e o perfil de sensibilidade dos microrganismos isolados, segundo sexo e idade dos pacientes.

Palavras-chave: Infecção do trato Urinário (ITU). Sensibilidade aos antimicrobianos. Tratamento empírico.

ABSTRACT

Urinary tract infections (UTIs) are among the most common infections affecting both men and women worldwide. It is estimated that approximately 40% to 50% of women may have at least one episode of UTIs in their lifetime. UTIs were responsible for 8.6 million outpatient visits in the United States in 2007, while in Brazil, 80% of clinical consultations are related to urinary tract infections. As the treatment is often empirical, it is essential to know the prevalence of the main etiological agents and the sensitivity profile of the same to improve the therapeutic efficacy. The objective of this study was to describe the frequency and antimicrobial susceptibility profile of microorganisms isolated from urine samples from patients of community origin, attended at the Hospital Polydoro Ernani Hospital de São Thiago, located in Florianópolis - SC, Brazil. The data were obtained by analysis of microbiological cultures of urine whose isolates were submitted to the antimicrobial susceptibility test between 2013 and 2016. Overall, 8,857 urocultures were analyzed, of which the most frequent microorganisms were *Escherichia coli* (59.07%), followed by *Staphylococcus saprophyticus* (7.73%), *Klebsiella pneumoniae* (7.63%), *Proteus mirabilis* (6.07%) and *Enterococcus faecalis* (4.39%). In the pediatric age group (0-14), the prevalence of *P. mirabilis* was 36.73% and 12.91% of the male and female samples, respectively. *E. faecalis* was the second most frequent microorganism in males aged 60 years or older with 13.02%. *E. coli* showed high resistance to antimicrobials Ampicillin (44.7%), Cephalotin (51.6%) and Trimethoprim/Sulfamethoxazole (28.5%), and good sensitivity to Gentamicin (94,1%), Amicacin (99,9%), Nitrofurantoin (93,2%) and carbapenems (99,9%), corroborating with several studies already performed. It was concluded that for the accomplishment of the empirical treatment it is necessary to take into account the prevalence and the sensitivity profile of the isolated microorganisms, according to gender and age of the patients.

Keywords: Urinary tract infection (UTI). Antimicrobial sensitivity. Empirical treatment.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Principais microrganismos isolados de pacientes atendidos no Hospital Universitário entre 2013-2016 de origem comunitária.....	28
Figura 2- Taxa de resistência dos isolados de <i>E. coli</i> aos antimicrobianos utilizados no TSA realizado no Hospital Universitário.....	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Prevalência de uroculturas positivas segundo faixa etária e sexo de pacientes com infecção do trato urinário de origem comunitária atendidos no Hospital Universitário no período de 2013 a 2016.	27
Tabela 2 – Frequência de microrganismos isolados de pacientes com ITUs de origem comunitária, atendidos no Hospital Universitário.	27
Tabela 3 - Frequência dos microrganismos isolados de pacientes com ITUs de origem comunitária, atendidos no Hospital Universitário, estratificados segundo idade e sexo.....	29
Tabela 4 - Porcentagem de sensibilidade (número de amostras testadas) aos antimicrobianos dos principais microrganismos Gram-negativos isolados dos pacientes com ITUs de origem comunitária, atendidos no HU.	30
Tabela 5- Porcentagem de sensibilidade (número de amostras testadas) aos antimicrobianos de microrganismos Gram-positivos isolados de pacientes com ITUs de origem comunitária, atendidos no HU.	32
Tabela 6- Taxa de isolados produtores de β -lactamases de Espectro Estendido (ESBLs), por microrganismo testado, estratificada por sexo e idade.	32

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Recomendação das diretrizes da Associação Europeia de Urologia sobre infecções urológicas para a terapia antimicrobiana de cistite via oral.....	18
Quadro 2 - Recomendação das diretrizes da Associação Europeia de Urologia sobre infecções urológicas para a terapia antimicrobiana de pielonefrite, via oral e parenteral.....	19

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ITUs - Infecções do trato urinário

TSA - Teste de sensibilidade aos antimicrobianos

MRSA - *Staphylococcus aureus* resistentes à metilcilina

QREC - *E. coli* resistentes às quinolonas

ESBL - Beta-Lactamase de Espectro Estendido

KPC - *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase

MDR - Multidroga-resistente

UFC - Unidades Formadoras de Colônias

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DA LITERATURA	13
3 OBJETIVO GERAL	23
3.1 OBJETIVO ESPECIFICO.....	23
4 METODOLOGIA.....	24
4.1 DESENHO EXPERIMENTAL.....	24
4.2 POPULAÇÃO	24
4.3 MÉTODOS LABORATORIAIS.....	25
4.4 ASPECTOS ÉTICOS	26
5 TRATAMENTO ESTATÍSTICO.....	26
6 RESULTADOS	26
7 DISCUSSÃO	32
8 CONCLUSÃO.....	40
REFERÊNCIAS	41

1 INTRODUÇÃO

As infecções do trato urinário (ITUs) estão entre as infecções mais frequentes que acometem tanto homens quanto mulheres em todo o mundo, sejam elas de caráter hospitalar ou comunitário (FOXMAN, 2014; SAHA et al., 2014). Elas variam de prevalência de acordo com o sexo e a idade do paciente (POLETTO; REIS, 2005) e ocorrem em todas as faixas etárias, de recém-nascidos à idosos (GUIDONI et al., 2008; FOXMAN, 2010).

As ITUs podem ser caracterizadas por condições que vão desde a presença assintomática de bactérias até infecção renal grave, tendo como resultado a sepse (MOHAMMED et al., 2016). As ITUs são clinicamente definidas por: bacteriúria assintomática, onde os pacientes podem apresentar uma colonização comensal sem os sintomas clássicos de uma ITUs, em alguns casos é classificada como um fator de risco, por exemplo na gravidez e quando espontaneamente desenvolvida podem ter efeito protetor contra infecções sintomáticas causadas por outros microrganismos (JOHNSON, 1991; SMELOV; NABER; BJERKLUND, 2016). Por infecções sintomáticas que são classificadas por serem não complicadas ou complicadas. As ITUs não complicadas normalmente afetam indivíduos saudáveis que não apresentam anormalidades estruturais ou neurológicas do trato urinário. Esta infecção é diferenciada por acometer o trato urinário baixo (cistite) e superior (pielonefrite) (FLORES-MIRELES et al., 2015). Já as infecções complicadas são associadas a uma anormalidade estrutural ou funcional do aparelho geniturinário ou com doenças subjacentes (SMELOV; NABER; BJERKLUND, 2016).

Os sinais e sintomas associados às infecções do trato urinário incluem polaciúria, urgência miccional, disúria, alterações no aspecto da urina, acompanhada de piúria, hematúria, febre e dor no flanco (esses dois últimos sintomas, estão presentes apenas na pielonefrite, que pode ser acompanhada ou não dos outros fatores citados) (DIRETRIZES, 2004a; SMELOV; NABER; BJERKLUND, 2016).

Alguns dos principais fatores que podem predispor os pacientes a desenvolver ITUs envolvem o sexo feminino (tendo uma maior suscetibilidade à infecção urinária devido a sua anatomia do trato geniturinário, que facilita a contaminação da uretra por bactérias da microbiota intestinal), uma ITU anterior, o ato sexual, diabetes, obesidade, susceptibilidade genética e anormalidades anatômicas (FOXMAN, 2014).

Estima-se que aproximadamente 40 a 50% das mulheres podem apresentar pelo menos um episódio de ITUs na vida, sendo que 20 a 30% das mulheres com infecção urinária terão

uma recorrência dentro de 3 a 4 meses de uma ITUs inicial (FOXMAN; BROWN, 2003). Isto deve-se ao fato de que as mulheres com ITUs recorrente possuem uma maior aderência dos microrganismos às células mucosas, e esta aderência aumentada pode ser relacionada com a existência de mais locais de ligação para as adesinas bacterianas sobre as células mucosas (TANAGHO; MCANINCH, 2010).

A maior frequência de casos de infecção urinária é causada pelo uropatógeno *Escherichia coli*, tanto nas infecções de origem hospitalar quanto comunitárias (KARLOWSKY et al., 2002). Além de *E. coli* os patógenos mais frequentemente isolados são *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella* spp, *Proteus mirabilis*, *Serratia* spp e *Enterobacter* sp (BOURS et al., 2010).

No Brasil há uma escassez de dados que mostrem a realidade sobre ITUs de origem comunitária, sendo principalmente publicados trabalhos que se referem a ITUs de origem hospitalar, porém também deve ser levado em consideração que há variações regionais nos padrões de resistência antimicrobiana (ANDRADE et al., 2006; ROCHA; TUON; JOHNSON, 2012). A incidência e prevalência das ITUs no Brasil é difícil de ser estimada, por não ser uma infecção que se enquadra no grupo de notificação obrigatória do Serviço de Saúde Pública (BRASIL, 2006).

Atualmente, o tratamento das ITUs com antimicrobianos segue orientações de diretrizes internacionais (GUPTA et al., 2011; GRABE et al., 2015). Segundo Kranz et al. (2017) alguns critérios devem ser considerados antes da escolha do antimicrobiano, sendo eles a resposta do paciente ao tratamento, a eficácia do antimicrobiano, as reações adversas ao medicamento e o espectro de sensibilidade do patógeno.

O uso, muitas vezes, indiscriminado e irracional dos antimicrobianos para o tratamento das ITUs tem sido prejudicial para o manejo clínico, com conseqüente aumento das taxas de resistência bacteriana (BOURS et al., 2010). Diante disso, se faz necessário o conhecimento do padrão local da resistência bacteriana para orientação na escolha adequada do tratamento empírico para pacientes com ITUs.

2 REVISÃO DA LITERATURA

As ITUs são caracterizadas por uma inflamação do sistema urinário derivada da invasão e propagação de microrganismos desde a uretra até aos rins, que levam a lesões teciduais,

podendo ser adquiridos tanto em ambiente hospitalar ou comunitário (ROGER, 2009a; POLETTO; REIS, 2005; HOOTON, 2012).

A infecção comunitária segundo a Portaria nº. 2.616, de 12 de maio de 1998 (anexo II) é definida por aquela constatada ou em incubação no ato de admissão do paciente, desde que não relacionada com internação anterior no mesmo hospital ou com a infecção que está associada a complicações ou extensão da infecção já presente na admissão, a menos que haja troca de microrganismos com sinais ou sintomas fortemente sugestivos da aquisição de nova infecção. A infecção hospitalar (hoje denominada IRAS - Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde) é caracterizada por aquela adquirida após a admissão do paciente e que se manifeste durante a internação ou após a alta, quando puder ser relacionada com a internação ou procedimentos hospitalares (BRASIL, 1998).

Compreender os fatores de risco que podem levar a uma predisposição às ITUs é importante para tentar prevenir recorrências e para melhor orientação ao paciente. Segundo Foxman (2010):

“os fatores podem ser relacionados tanto ao hospedeiro, incluindo a presença de anormalidades anatômicas ou funcionais, predisposição genética e comportamentos que aumentam a exposição a uropatógenos ou que carregam bactérias para a bexiga (como a relação sexual), e a fatores bacterianos que incluem uma variedade de características de virulência que permitem ao patógeno se mover e colonizar a bexiga e evitar o sistema imunológico.”

Segundo Hooton et al. (1996), Dielubanza; Schaeffer (2011) e Foxman (2014) os principais fatores de riscos são a utilização de diafragma (diminuição do fluxo urinário) e espermicidas como contraceptivos, o ato sexual, uma história de recorrência de infecção do trato urinário, infecções vaginais, gravidez (pela modificação anatômica), utilização de cateter (que permite que as bactérias formem biofilmes, sendo um reservatório de potenciais patógenos, além disso se ocorrer acumulação de depósitos cristalinos pode bloquear o fluxo de urina, exacerbando o problema) (STICKLER, 2014), a idade (tendo maior frequência de casos com o aumento da mesma, principalmente em mulheres na menopausa, onde ocorre diminuição do estrogênio levando a mudança da microbiota vaginal predominante e assim aumentando a incidência de patógenos como *E. coli*), diabetes, obesidade, fatores genéticos (há um risco aumentando na susceptibilidade a ITUs com história em familiares e em pessoas com ITUs recorrentes, tendo associação a polimorfismos em vários genes como CXCR1, que nesses casos possui menores níveis de expressão) (ZAFFANELLO et al., 2010), uma exposição prévia a antimicrobianos sendo ela utilizada para o tratamento das ITUs ou para outra infecção (afetando a microbiota das mucosas urogenitais, principalmente a microbiota vaginal que geralmente contém lactobacilos protetores).

As infecções do trato urinário foram responsáveis por 8,6 milhões de atendimentos ambulatoriais nos Estados Unidos em 2007 (HOOTON, 2012). No Brasil, 80% das consultas clínicas são relacionadas com infecção do trato urinário (POLETTO; REIS, 2005). Em Florianópolis, SC, um levantamento de dados nas unidades básicas de saúde expôs as ITUs em 16º lugar como problema mais frequente, ficando atrás, entre as causas infecciosas, apenas da infecção aguda do aparelho respiratório superior e da gastroenterite (GUSSO, 2009). Um estudo que ocorreu no Sul do Brasil, apresentou que as infecções do trato urinário são responsáveis por 13,3% das prescrições de antimicrobianos, atrás apenas da infecção das vias aéreas superiores e amigdalites (TAVARES; MUCCILLO-BAISCH; BERTOLDI, 2008). Em outro estudo realizado em São Paulo, utilizando apenas amostras de ITUs de origem comunitária, demonstrou que 77,98% dos casos de ITUs ocorreram nas mulheres e que 24% das amostras analisadas acometeram os idosos (ARAUJO; QUEIROZ, 2012).

Na infância, aproximadamente 5% das crianças de dois meses a dois anos de idade que apresentam febre sem explicação conhecida podem apresentar infecção urinária, sendo mais frequente em crianças com idade de zero até seis meses no sexo masculino e acima de seis meses no sexo feminino (BIASSONI; CHIPPINGTON, 2008). Um fator de importância no cuidado das crianças com ITUs é que elas são mais propensas em desenvolver cicatrizes renais (KOCH; ZUCCOLOTTO, 2003).

Na gestação, a incidência das ITUs é elevada pelas mudanças anatômicas e fisiológicas impostas ao trato urinário. As ITUs ocorrem com maior frequência no primeiro trimestre da gestação, sendo que aproximadamente 2 a 7% das mulheres apresentaram ITUs em alguma etapa da gravidez (VAZQUEZ; ABALOS, 2011). As ITUs constituem um risco para mãe e para o feto, 20 a 40% de casos de bacteriúria assintomática evoluem para pielonefrite, podendo originar lesões renais e problemas ao feto como parto prematuro e atraso no crescimento intrauterino (GONZÁLEZ-CHAMORRO et al., 2012).

Nos idosos, a partir das mudanças anatômicas (hipertrofia prostática, no homem) e fisiológicas (menopausa) nas mulheres, induz a uma maior predisposição as ITUs, constituindo a segunda maior causa de infecção nesta fase da vida e compõe aproximadamente 25% de todas as infecções identificadas que ocorrem nesta idade (FOXMAN; BROWN, 2003; GONZÁLEZ-CHAMORRO et al., 2012). Estimasse que as ITUs acometam 20% das mulheres e 10% dos homens idosos, sendo que esta prevalência duplica após os 80 anos (MARQUES et al., 2012).

A literatura expõe que o patógeno que possui maior incidência nos casos de ITUs, sendo ela complicada ou não, é *E. coli*, responsável por 70% a 90% em casos não complicados, já em casos complicados de ITUs o valor cai para 50% (PEZZLO, 2014).

Nas infecções adquiridas na comunidade, além do patógeno mais frequentemente encontrado, os estudos apontam os microrganismos *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp. e *Staphylococcus* spp (GOLDSTEIN, 2000; LAUPLAND et al., 2007; FOXMAN, 2010; SHEERIN, 2015) como causadores de ITUs.

Um estudo realizado em um hospital de referência espanhol acompanhou pacientes durante 7 anos, demonstrando um aumento progressivo da resistência bacteriana principalmente do uropatógeno *E.coli*, e influenciando o tratamento empírico das ITUs principalmente em pacientes com casos adquiridos na comunidade (SORLOZANO et al., 2014). Isso demonstra que o monitoramento e a vigilância dos dados epidemiológicos das ITUs se fazem necessário para que haja uma conscientização sobre a utilização dos antimicrobianos com o objetivo de direcionar o tratamento empírico, reduzindo a pressão de seleção para o desenvolvimento da resistência e aumentando a efetividade no tratamento.

Escherichia coli é um bacilo Gram-negativo anaeróbico facultativo, encontrado predominantemente na microbiota fecal humana como comensal, porém pode atingir outros sítios, causando infecções. As ITUs são causadas pela colonização ascendente de cepas de *E. coli* uropatogênicas, essas cepas produzem diversas adesinas e produzem hemolisina, a qual é citotóxica, facilitando sua invasão para os tecidos e podendo estar relacionada a doença renal, também possuem sistemas de sequestro de ferro para ajudar no crescimento e ainda podem produzir cápsulas evitando sua eliminação do trato urinário (SLAVCHEV; PISAREVA; MARKOVA, 2009; BROOKS, G.F et al., 2012).

Klebsiella pneumoniae é um bacilo Gram-negativo anaeróbico facultativo, encontrado desde solo, plantas até como residente comensal da nasofaringe e do trato gastrointestinal dos seres humanos. Considerado um patógeno oportunista por possuir facilidade em colonizar mucosas. Este patógeno possui vários fatores de virulência que permitem evadir do sistema imune do hospedeiro e causar infecções, entre elas as ITUs. Utiliza receptores férricos-sideróforos do hospedeiro para ativar seu sistema de sequestro de ferro por enterobactina ajudando no crescimento bacteriano. Possui uma cápsula polissacarídica que impede a ingestão pelos fagócitos e seus antígenos somáticos evitam a detecção por anticorpos do hospedeiro e pela sua capacidade de formar biofilmes (FERTAS-AISSANI et al., 2013).

Proteus mirabilis, bacilo Gram-negativo da microbiota, provoca infecções apenas quando deixa o trato gastrointestinal. É um patógeno comum de ser encontrado na infecção do trato urinário principalmente nos casos de ITUs complicadas. Esta espécie é produtora de urease, que resulta em hidrólise da ureia, com liberação de amônia, fazendo com que a urina se torne alcalina e assim favorecendo a formação de cálculos renais. A rápida motilidade desta espécie pode contribuir para a invasão no trato urinário (BROOKS, G.F et al., 2012).

Enterococcus spp. são cocos Gram-positivos, possuem várias espécies, mas as mais frequentes são *E. faecalis* e *E. faecium*. Esses dois patógenos são encontrados principalmente no intestino grosso e no trato geniturinário. Causam ITUs principalmente associadas a anormalidades estruturais e instrumentação. A literatura expõe que esta espécie possui uma proteína de superfície extracelular que promove a adesão, colonização, evasão do sistema imunológico e também a formação de biofilme o que levaria a adesão destes microrganismos no trato urinário (SHANKAR et al., 2001; FISHER; PHILLIPS, 2009).

Staphylococcus saprophyticus são cocos Gram-positivos frequentemente encontrados nas ITUs não complicadas em mulheres jovens e de meia idade. Não possui fatores de virulência, porém sua uropatogenicidade pode estar atribuída a uma única proteína adesiva envolvida na aderência às células uroteliais, sistemas de transportes uro-adaptativos e pela formação de urease que também pode contribuir para seu crescimento persistente (KURODA et al., 2005).

Streptococcus agalactiae são cocos Gram-positivos do grupo B, é um microrganismo comensal no trato gastrointestinal e geniturinário dos seres humanos. Causam ITUs principalmente de forma assintomática em mulheres grávidas e cistite em idosos e indivíduos imunocomprometidos, alguns fatores são predisponentes para causar ITUs, especialmente em pacientes com diabetes mellitus e insuficiência renal crônica. Alguns estudos relatam que o *S. agalactiae* produz β hemolisina induzindo a inflamação na bexiga, pode se ligar às células uroteliais da bexiga e induzir uma potente produção de interleucina 1 α , porém os mecanismos dos fatores de virulência deste uropatógeno nas ITUs ainda não são bem definidos (ULETT et al., 2010; LECLERCQ et al., 2016).

O diagnóstico das ITUs é baseado tanto nos sintomas apresentados pelo paciente quanto em uma urocultura positiva (BENT et al., 2002). Segundo Hooton (2012) “a cultura de urina deve ser realizada para confirmar a presença e a quantidade de bactérias na amostra e viabilizar o Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos do uropatógeno”. Essa investigação se faz necessária para auxiliar a interpretação da manifestação clínica na infecção do trato urinário,

sendo de suma importância para o microbiologista clínico o conhecimento da contagem de colônias associada ao método de coleta (PEZZLO, 2014).

A cultura de urina é o padrão ouro para o diagnóstico das ITUs, porém, para a maior confiabilidade dos resultados o método de coleta é importante, pois urina contida na bexiga é estéril, devendo seguir os procedimentos padronizados da coleta para minimizar a contaminação. A coleta de urina do jato médio é o procedimento mais utilizado, pois não é invasivo. Entretanto, eventualmente pode ocorrer contaminação do material com presença de células epiteliais escamosas ou crescimento polimicrobiano, mesmo sendo realizado corretamente. Para as amostras coletadas de maneira asséptica é determinado que a contagem de colônias seja de pelo menos 10^5 unidades formadoras de colônia (UFC)/mL para um único microrganismo, porém há casos de pacientes sintomáticos, por exemplo em mulheres com cistite e pacientes cateterizados, nos quais contagem de colônias entre $10^2 - 10^4$ UFC/ mL se correlacionam positivamente com ITUs (DIELUBANZA; SCHAEFFER, 2011; SMELOV; NABER; BJERKLUND, 2016). Outros testes como nitrito, esterase leucocitária e coloração de Gram podem ser realizados para uma interpretação primária das ITUs, porém são menos sensíveis e específicos que a cultura de urina (SCHMIEMANN et al., 2010; PEZZLO, 2014).

O tratamento das ITUs é geralmente iniciado empiricamente, sendo baseado em informações definidas pelos padrões de resistência aos antimicrobianos dos patógenos urinários. O objetivo do tratamento é obter uma resposta rápida e eficiente (com dose e duração suficientes para erradicação dos patógenos) prevenindo recorrências e evitando o aparecimento de resistência bacteriana.

Quadro 1 - Recomendação das diretrizes da Associação Europeia de Urologia sobre infecções urológicas para a terapia antimicrobiana de cistite via oral.

Tratamento para Cistite		
Primeira linha	Dose/ Administração	Duração da terapia
Nitrofurantoína macrocristais	100 mg 2x dia	5 dias
Fosfomicina trometamol	3 g dose única	1 dia
Pivmecilinam	400 mg 3x dia	3-5 dias
Alternativas		
Ciprofloxacina	250 mg 2x dia	3 dias
Levofloxacina	250 mg *	3 dias
Ofloxacina	200 mg 2x dia	3 dias
Cefalosporinas (ex. Cefadroxil)	500 mg 2x dia	3 dias
Trimetoprima	200 mg 2x dia	5 dias
Sulfametoxazol/trimetoprima	800/160 mg 2x dia	3 dias

* = Todo dia;

Fonte: adaptado de (GRABE et al., 2015; NABER et al., 2015)

Segundo diretrizes da Sociedade de Doenças Infecciosas da América de 2010, a Pivmecilina é disponível apenas em algumas regiões, tendo disponibilidade limitada em alguns países europeus, não licenciada e/ou não disponível para uso na América do Norte. Os medicamentos Amoxicilina e Ampicilina não são mais utilizados no tratamento empírico para ITUs, dada a baixa eficácia e aumento da resistência bacteriana em todo mundo segundo orientações as diretrizes de 1999 (GUPTA et al., 2011).

A utilização de Trimetoprima ou Sulfametoxazol-trimetoprima não é recomendada em virtude do aumento da resistência antimicrobiana, devendo ser utilizado apenas se o padrão de resistência local para *E.coli* for menor que 20% (GRABE et al., 2015).

No Brasil, segundo a Diretriz de 2004, a Pivmecilina não está disponível e menciona outros medicamentos que podem ser utilizados além dos citados na tabela acima, sendo eles: Amoxicilina 500 mg durante três dias, o Gatifloxacino 500 mg durante três dias e o Ácido pipemídico 400 mg durante sete dias (DIRETRIZES, 2004b). No Brasil também é indicado para cistite o Norfloxacino de 400 mg, o Lomefloxacino 400 mg e o Pefloxacino em dose única de 800 mg tendo uma eficácia similar à Fosfomicina trometamol. Estes medicamentos são indicados para primeira linha de tratamento de cistite no Brasil (ROSSI et al., 2011).

Quadro 2 - Recomendação das diretrizes da Associação Europeia de Urologia sobre infecções urológicas para a terapia antimicrobiana de pielonefrite, via oral e parenteral.

Tratamento para Pielonefrite - Via oral	Dose/ Administração	Duração da terapia
Ciprofloxacino	500-750 mg 2x dia	7-10 dias
Levofloxacino	750 mg *	5 dias
Sulfametoxazol/trimetoprima	800/160 mg 2x dia	7-14 dias
Cefpodoxina	200 mg 2x dia	10 dias
Ceftibuteno	400 mg *	10 dias
Tratamento para Pielonefrite - Via Parenteral		
Cefotaxima	2g 3x dia	
Ceftazidima	1-2 g 3x dia	
Amoxicilina-Clavulanato	1.5 g 3xdia	
Cefepima	1-2 g 2x dia	
Ceftriaxona	1-2 g *	
Piperacilina/tazobactam	2.5-4.5 g 3x dia	
Ceftolozane/tazobactam	1.5 g 3x dia	
Ceftazidima/avibactam	2.5 g 3x dia	
Amicacina	15 mg/kg *	
Gentamicina	5 mg/kg *	
Ertapenem	1 g *	
Imipiném/cilastatina	0.5/0.5 g 3x dia	
Meropenem	1 g 3x dia	
Doripenem	0.5 g 3x dia	

* = Todo dia;

Fonte: adaptado de (GRABE et al., 2015; NABER et al., 2015)

Os grupos das fluoroquinolonas e cefalosporinas devem ser os únicos utilizados para o tratamento por via oral na pielonefrite, porém se a resistência local as fluoroquinolonas for maior que 10% pode ser utilizado como alternativa o sulfametoxazol-trimetoprim (GRABE et al., 2015). Também é orientado pelas diretrizes uma dose de ceftriaxona ou 24 horas de um aminoglicosídeo antes de iniciar o tratamento com uma fluorquinolona (GUPTA et al., 2011). Desse modo a escolha do antimicrobiano para o tratamento deve basear-se nos padrões locais de resistência.

Os medicamentos Ciprofloxacina e Levofloxacina são utilizados também por via parenteral, sendo utilizado 400mg duas vezes ao dia e 750mg todos os dias até final do tratamento, respectivamente (GRABE et al., 2015).

Para o tratamento de idosos com cistite, sem comorbidades é recomendado o mesmo tratamento realizado para os jovens/adultos. Nos casos de pielonefrite é contraindicada a utilização de Nitrofurantoína (principalmente em pacientes com insuficiência renal) e Fosfomicina trometamol, podendo ser utilizado Gentamicina, Ertapeném, Amoxicilina-Clavulanato (MODY; JUTHANI-MEHTA, 2014; ROWE; JUTHANI-MEHTA, 2014).

As ITUs nos lactantes e nas crianças apresenta uma variável de uropatógenos, sendo que *E. coli* continua sendo mais prevalente seguida por outras enterobactérias e *Enterococcus* sp (KOCH; ZUCCOLOTTO, 2003; BRESOLIN, 2016). Nos meninos a bactéria mais comum é o *Proteus mirabilis*, devido ao prepúcio não circuncidado que cria um reservatório para os microrganismos e aumenta o risco de uma ITUs (LO et al., 2013). Segundo diretrizes internacionais é orientado que o tratamento empírico para lactantes e crianças com três meses ou mais seja feito por via oral com Amoxicilina-Clavulanato, Sulfametoxazol-Trimetoprim ou cefalosporinas de primeira, segunda e terceira geração por exemplo Cefalexina, Cefprozil e Cefixima respectivamente, com tempo de duração de 7-10 dias. Já se a via oral não for possível é recomendado pela via intravenosa cefalosporinas de terceira geração como a Cefotaxima, com tempo de duração entre 2 a 4 dias ou uma dose única de um aminoglicosídeo por exemplo Gentamicina (GUIDELINE, C. P., 2011; GUIDELINE, C., 2017). Tetraciclina e fluoroquinolonas não devem ser utilizadas em crianças pelos efeitos adversos nos dentes e cartilagens que ainda estão em formação (GRABE et al., 2010).

Para o tratamento de gestantes com cistite e bacteriúria assintomática segundo as diretrizes da Associação Europeia de Urologia é indicado a utilização de Nitrofurantoína 100mg, Amoxicilina 500mg, Amoxicilina-Clavulanato 500mg, Cefalexina 500mg, Fosfomicina 3g e Sulfametoxazol-Trimetoprim (evitando o uso do trimetoprim no primeiro

trimestre e a sulfametoxazol no terceiro trimestre de gestação). Não sendo indicado para mulheres grávidas fluoroquinolonas e doxiciclina. Em casos de pielonefrite é recomendado medidas de suporte como hospitalização para monitoramento (NABER et al., 2015).

Conhecer o mecanismo de ação dos medicamentos se faz necessário para que possamos entender como ocorre a resistência bacteriana. As fluoroquinolonas (p. ex ciprofloxacina) tem como mecanismo básico a inibição da síntese bacteriana de DNA ao bloquear a DNA girase/topoisomerase II em bactérias Gram negativas e a topoisomerase IV em bactérias Gram positivas, sendo as enzimas essenciais para a replicação do DNA bacteriano. Agentes β -lactâmicos (p. ex amoxicilina-clavulanato), cefalosporinas (p. ex ceftriaxona) e os carbapenêmicos (p. ex meropenem) possuem seus mecanismos de ação análogos: ligam-se e inibem as Proteínas Ligadoras de Penicilina (PLPs), as quais realizam a transpeptidação das camadas de peptidoglicanos, último processo da síntese da parede celular bacteriana. Isso faz com que haja uma má formação na parede celular, comprometendo o controle do equilíbrio osmótico intracelular, levando à lise da bactéria. Os aminoglicosídeos (p. ex gentamicina) ligam-se à subunidade 30S dos ribossomos bacterianos interrompendo a síntese proteica. As sulfonamidas tendo como exemplo a sulfametoxazol utilizado em associação com o trimetoprim inibem etapas diferentes do metabolismo do ácido fólico, tendo inibição competitiva da utilização do ácido p-aminobenzóico, resultando na inibição de etapas metabólicas sequenciais e possível sinergismo antibacteriano (ANVISA, 2007a; GUIMARÃES et al., 2010).

O aumento da resistência bacteriana é um dos maiores problemas para o tratamento da ITUs e para a saúde pública, tendo como um dos principais motivos o uso dos antimicrobianos. De acordo com Davenport et al. (2017) a resistência aos antimicrobianos pode ocorrer por mecanismos adquiridos ou intrínsecos. A resistência intrínseca, por ser predizível, não é fonte de preocupação; entretanto, a resistência adquirida sim, pois envolve mutações ou transferência horizontal de genes. O principal exemplo de resistência adquirida que impacta o tratamento de uropatógenos é a resistência por degradação enzimática dos β -lactâmicos. As principais bactérias que expressam essa resistência são da ordem Enterobacteriales (*E. coli* e *K. pneumoniae*), adquirindo plasmídeos codificadores de β -lactamases, especialmente β -lactamases de espectro estendido (ESBLs), cefalosporinases do tipo AmpC e carbapenemases. As ESBL hidrolisam a ligação amida do anel β -lactâmico, inativando vários antimicrobianos como as cefalosporinas de segunda e terceira geração (FLORES-MIRELES et al., 2015). As resistências causadas pela produção de ESBLs por *E.coli* são relatadas tanto em âmbito

hospitalar quanto comunitário, tendo um crescente aumento ao longo dos anos (BRIONGOS-FIGUERO et al., 2012; DENIS et al., 2015). Outro mecanismo de importância clínica é a superexpressão de AmpC, pela aquisição de um gene *ampC* transferido por um plasmídeo (AmpC mediada por plasmídeo), tornando a bactéria resistente a maioria dos agentes β -lactâmico (e inibidores de β -lactamases como o clavulanato), exceto à cefepima, cefpiroma e carbapenêmicos (PÉREZ-PÉREZ; HANSON, 2002; FLORES-MIRELES et al., 2015). E por fim, a expressão de carbapenemases, especialmente serino-enzimas do tipo KPC e metalo-enzimas do tipo NDM, IMP, VIM e SPM, as quais conferem resistência a todos os β -lactâmicos, particularmente carbapenêmicos e causam preocupação especialmente em ambiente hospitalar (NORDMANN; CUZON; NAAS, 2009; PFEIFER; CULLIK; WITTE, 2010).

A ocorrência de infecções por MRSA - *Staphylococcus aureus* resistentes à metilcilina é uma grande preocupação, não só porque o número de pessoas portadoras vem aumentando, mas também por configurar resistência a quase toda classe dos β -lactâmicos. É encontrado tanto em ambiente hospitalar quanto comunitário, denominado (CA-MRSA). O mecanismo de resistência está relacionado com a produção de proteínas ligadoras de penicilina alteradas (PBPs), sendo codificadas principalmente pelo gene *mecA*, promovendo baixa afinidade da maioria dos β -lactâmicos pelo local de ligação dos microrganismos na parede celular, assim tendo uma consequente inatividade (ANVISA, 2007b; ROGERS, 2009b; ALVAREZ; LABARCA; SALLES, 2010).

As fluoroquinolonas são utilizadas para tratar infecções urinárias causadas principalmente por *E. coli*, sendo que a exposição prévia a fluoroquinolonas é um fator de risco independente para aquisição de resistência (SALLES et al., 2013). O surgimento de *E. coli* resistentes às quinolonas (QREC) está sendo relatada em vários países; um exemplo é o crescente aumento desta resistência no hospital universitário de Kobe (Japão), em que no ano 2000 a taxa de resistência era de 3,5%, subindo para 30,8% em 2007. A resistência às quinolonas é causada por alterações no sítio de ação dos fármacos causadas por mutações pontuais nos genes *gyrA* e *parC* e também por mecanismos mediados por plasmídeos (QnrA, QnrB e QnrS), sendo uma preocupação tanto no âmbito hospitalar quanto comunitário (YASUFUKU et al., 2011).

Outra preocupação referente à resistência aos antimicrobianos é a recente descoberta do gene MCR-1 (mediado por plasmídeos), conferindo resistência às polimixinas, consideradas último recurso no tratamento de bactérias Gram-negativas multidroga-resistentes (MDR)

(GUIAMARELLOU, 2016). A primeira atribuição a esta resistência foi relatada em novembro de 2015 na China, em isolados de *E. coli* tanto de fontes animais quanto humanas (LIU et al., 2016).

O teste mais simples e direto para orientar a escolha do tratamento é o Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos (TSA), indicado para detectar se o uropatógeno demonstra resistência aos antimicrobianos frequentemente utilizado para o tratamento. O TSA pode ser realizado para patógenos comuns de crescimento rápido e para alguns fastidiosos por disco-difusão dos antimicrobianos em ágar, medindo-se os halos de inibição do crescimento. O teste é confiável apenas se realizado conforme diretrizes padronizadas, testando-se cepas sabidamente sensíveis e resistentes aos antimicrobianos avaliados como controle de qualidade interno (ANVISA, 2003). A interpretação divide-se em sensível (inibição do crescimento bacteriano, pela dose do agente antimicrobiano recomendada), intermediário (a taxa de resposta aos agentes antimicrobianos podem ser inferior àquelas apresentada por isolados sensíveis) e resistente (sem inibição do crescimento bacteriano) (ANVISA, 2003; FRANCO, 2006).

O monitoramento dos padrões de resistência se faz necessário para que ocorra uma melhor orientação nas diretrizes do tratamento empírico (FARAJNIA et al., 2009). Segundo Franco (2006):

“sempre que não se conhece a sensibilidade de um microrganismo que contribui para um processo infeccioso, devem ser feitos testes, especialmente quando se trata de espécies capazes de desenvolver resistência aos agentes antimicrobianos normalmente usados”.

3 OBJETIVO GERAL

Avaliar a prevalência e o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos de bactérias isoladas de pacientes com infecções do trato urinário (ITUs), atendidos no Hospital Universitário/UFSC no período de 1º de janeiro de 2013 a 31 de dezembro de 2016.

3.1 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Analisar a prevalência das espécies bacterianas nas ITUs adquiridas na comunidade no período do estudo;
- Analisar o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos dos isolados;
- Avaliar o tratamento empírico recomendado baseado no perfil de sensibilidade dos isolados;
- Comparar os dados obtidos dos pacientes com o descrito na literatura.

4 METODOLOGIA

4.1 DESENHO EXPERIMENTAL

Trata-se de um estudo retrospectivo, transversal, baseado no banco de dados eletrônico do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário Prof. Polydoro Ernani de São Thiago (HU/UFSC), localizado na cidade de Florianópolis- SC, Brasil.

4.2 POPULAÇÃO

O instrumento de pesquisa utilizado para a análise foi proveniente de um banco de dados previamente gerado com as seguintes variáveis: sexo, idade, microrganismo isolado na cultura e perfil de sensibilidade aos antimicrobianos. Os dados deste banco foram coletados a partir dos resultados das culturas de urina realizadas pelo laboratório de Análises Clínicas do HU/UFSC entre 1º de janeiro de 2013 e 31 de dezembro de 2016.

Neste estudo foram incluídos apenas pacientes classificados com ITUs de origem comunitária, sendo elas complicadas e não complicadas. Foram excluídos neste estudo amostras que não continham informações sobre o sexo ou idade dos pacientes atendidos, amostras pertencentes a mulheres com entrada na emergência obstétrica do Hospital Universitário com isolados de *Streptococcus agalactiae* com resultado entre 1.000 a 50.000 UFC/ml (podendo ser apenas uma colonização vaginal, mas é relatado devido aos problemas que envolvem os recém-nascidos) e amostras pertencentes ao mesmo paciente obtidas em menos de 30 dias após uma amostra anterior.

Para este estudo foram analisados o perfil de sensibilidade dos microrganismos isolados, classificados como de origem comunitária, além do perfil sociodemográfico dos pacientes. As amostras foram classificadas de acordo com os microrganismos encontrados, com perfil de sensibilidade categorizado em sensíveis ou resistentes (para fins de análise, os microrganismos classificados com resistência intermediária ou resistentes aos antimicrobianos utilizados foram agrupados).

4.3 MÉTODOS LABORATORIAIS

Os métodos utilizados para a coleta, semeadura e incubação dos inóculos provenientes das amostras de urina seguiram os procedimentos operacionais padrão adotados no laboratório do Hospital. Os procedimentos do laboratório basearam-se nas recomendações da SBPC/ML (SBPC/ML, 2014), American Society for Microbiology – ASM (GARCIA LS, 2010) e ANVISA (ANVISA, 2013), e consistem em: higiene local antes da coleta; coletar preferencialmente a primeira urina da manhã, se não for possível, a amostra deve ser coletada após um período mínimo de duas horas sem urinar; coleta padrão através de jato médio, e, na impossibilidade deste, através de saco coletor, sonda vesical ou punção supra púbica; coletar a amostra antes de iniciar a antibioticoterapia, caso não seja possível informar o medicamento em uso, dosagem e data de início; a inoculação do material em ágar CLED ou cromogênico para urina ChromID® CPS (BioMérieux, Marcy-l'Étoile, França) com o uso de alças calibradas de 1 µL ou 10 µL; incubação do material a $35\pm 2^{\circ}\text{C}$ por no mínimo 18h; identificação do(s) microrganismos e realização de testes de sensibilidade antimicrobiana por metodologia automatizada utilizando o sistema VITEK® 2 Compact (BioMérieux, Marcy-l'Étoile, França). Já para identificação de algumas espécies de bactérias Gram-positivas (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus saprophyticus*) e para *Pseudomonas aeruginosa* essa identificação é feita manualmente, baseada pelos padrões da ASM, sendo utilizado para *Pseudomonas aeruginosa* o ágar cetrimide em duas temperaturas 37 e 42°C , para *Streptococcus agalactiae* é realizado a prova de CAMP, para *Staphylococcus saprophyticus* provas da DNase, coagulase e sensibilidade à novobiocina são utilizadas e para *Staphylococcus aureus* provas da DNase e coagulase. Os testes de sensibilidade antimicrobiana dos microrganismos citados acima são feitos em ágar Muller Hinton (Laborclin), baseando-se no CLSI documento M100 para seleção dos antimicrobianos e categorização dos resultados (SCHEFFER MC, 2012a).

Para a realização do TSA dos microrganismos com interpretação realizada manualmente, é utilizado o meio Mueller-Hinton, onde é feito a inoculação do microrganismo com turbidez padrão na escala 0,5 de McFarland. Os discos com os antimicrobianos em concentrações padronizadas são dipostos neste meio com espessamento suficiente para evitar a sobreposição dos halos, de inibição, sendo que o número máximo de discos é de 6 a 12 de acordo com o tamanho da placa. As placas são então incubadas a $35\pm 1^{\circ}\text{C}$ por 16-20 h. Após este período é feito a aferição e a interpretação dos diâmetros dos halos de inibição, sendo que os pontos de corte são interpretados de acordo com o CLSI (CLSI, 2016).

A interpretação clínica feita no pelo laboratório de análises clínicas do HU, expõe que, para urinas de jato médio o limite de detecção da metodologia é 1.000 UFC/ml, podendo ser ampliado para 100 UFC/ml nos casos de coleta por punção supra púbica, sonda vesical ou por indicação clínica. As uroculturas fracamente positivas frequentemente possuem contagens superiores a 100.000 UFC/ml, sendo associado à contagem de leucócitos aumentada e a bacteriúria. Já em contagens entre 1.000 a 100.00 UFC/ml podem ser valorizadas dependendo do microrganismo causador, da clínica, da história e da idade do paciente (SCHEFFER MC, 2012b).

4.4 ASPECTOS ÉTICOS

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (Protocolo 2.109.721).

5 TRATAMENTO ESTATÍSTICO

Os dados foram inseridos e organizados em planilhas no programa computacional Microsoft Excel® 2013 (2013 Microsoft® Corporation), sendo descritos de forma descritiva com as frequências relativas expostas na forma de tabelas.

6 RESULTADOS

No presente trabalho, durante o período do estudo foram realizadas 48.469 uroculturas e destas apenas 8.857 uroculturas foram positivas, correspondendo a 18,27% do total das uroculturas. Os pacientes que forneceram as amostras foram predominantemente do sexo feminino (80,55%).

De acordo com a tabela 1, podemos observar que houve maior prevalência de uroculturas positivas em pacientes com idade entre 30-59 anos no sexo feminino e no sexo masculino com idades de 60 anos ou mais.

Tabela 1 – Prevalência de uroculturas positivas segundo faixa etária e sexo de pacientes com infecção do trato urinário de origem comunitária atendidos no Hospital Universitário no período de 2013 a 2016.

Faixa Etária (anos)	Feminino		Masculino		Ambos os sexos	
	VA	VR%	VA	VR%	VA	VR%
0-14	674	9,45	196	11,38	870	9,82
15-29	2436	34,14	157	9,12	2593	29,28
30-59	2630	36,86	486	28,22	3116	35,18
60 +	1395	19,55	883	51,28	2278	25,72
Total	7135	100,00	1722	100,00	8857	100,00

VA: valor absoluto; VR: valor relativo Fonte: Autor (2018)

A prevalência dos microrganismos isolados independentemente do sexo e da idade encontram-se na tabela 2.

Tabela 2 – Frequência de microrganismos isolados de pacientes com ITUs de origem comunitária, atendidos no Hospital Universitário.

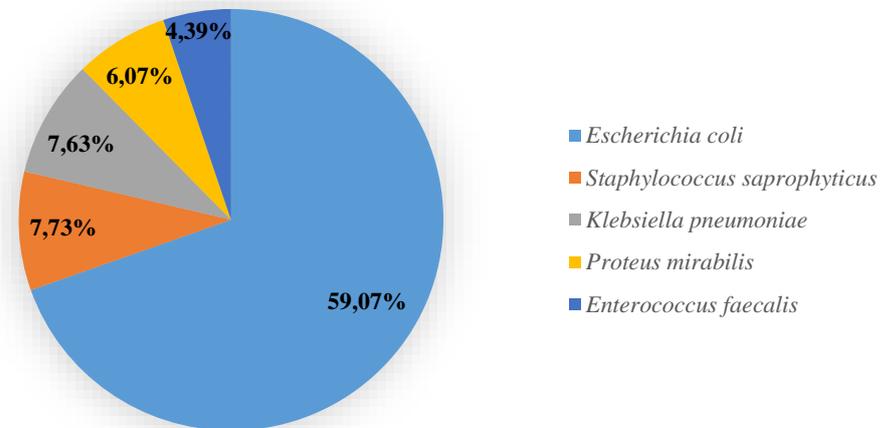
Microrganismos isolados	VA	VR%
<i>Escherichia coli</i>	5232	59,07
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	685	7,73
<i>Klebsiella pneumoniae ss. Pneumoniae</i>	676	7,63
<i>Proteus mirabilis</i>	538	6,07
<i>Enterococcus faecalis</i>	389	4,39
<i>Enterobacter cloacae</i>	159	1,80
<i>Streptococcus agalactiae</i>	126	1,42
<i>Staphylococcus aureus ss. Aureus</i>	124	1,40
<i>Enterobacter aerogenes</i>	114	1,29
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	111	1,25
<i>Morganella morganii ss. Morganii</i>	55	0,62
<i>Serratia marcescens</i>	55	0,62
<i>Acinetobacter baumannii</i>	52	0,59
Outros	541	6,11
TOTAL	8,857	100,00

VA: valor absoluto; VR: valor relativo

Fonte: Autor (2018)

A figura 1 mostra os principais agentes etiológicos isolados nas uroculturas de pacientes atendidos no HU, classificados como de origem comunitária, sendo eles: *E. coli* (59,07%), seguida por *S. saprophyticus* (7,73%), *K. pneumoniae* (7,63%), *Proteus mirabilis* (6,07%) e *Enterococcus faecalis* (4,39%).

Figura 1 - Principais microrganismos isolados de pacientes atendidos no Hospital Universitário entre 2013-2016 de origem comunitária.



Fonte: Autor (2018)

Os microrganismos mais frequentes separados segundo sexo e idade encontram-se na tabela 3. *E. coli* foi mais frequente em todas as faixas etárias. *P. mirabilis* foi o segundo microrganismo mais frequente na faixa etária pediátrica de 0 a 14 anos, encontrado em 36,73% e 12,91% das amostras dos sexos masculino e feminino respectivamente. *E. faecalis* foi o segundo microrganismo mais frequente em indivíduos do sexo masculino de 60 anos ou mais com 13,02%. Nas faixas etárias de 15-29 e 30-59 anos do sexo masculino o segundo microrganismo que prevaleceu foi *K. pneumoniae*. Já no sexo feminino a bactéria *K. pneumoniae* teve sua prevalência como segundo microrganismos mais frequente na faixa etária de 60 anos ou mais, com 11,90%. No sexo feminino, na faixa etária de 15-29 e 30-59 anos, o segundo microrganismo mais frequente foi *S. saprophyticus*.

Tabela 3 - Frequência dos microrganismos isolados de pacientes com ITUs de origem comunitária, atendidos no Hospital Universitário, estratificados segundo idade e sexo.

Microrganismos	MASCULINO				FEMININO			
	0-14 (n=196)	15-29 (n= 157)	30-59 (n=486)	60 anos ou mais (n=883)	0-14 (n=674)	15-29 (n=2436)	30-59 (n=2630)	60 anos ou mais (n=1395)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,00%	0,64%	1,03%	0,68%	0,30%	0,74%	2,66%	1,72%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,51%	3,82%	4,73%	4,42%	0,74%	0,08%	0,38%	1,79%
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1,53%	5,73%	0,41%	0,00%	3,56%	18,68%	7,07%	0,43%
<i>Staphylococcus aureus ss. Aureus</i>	0,51%	1,27%	3,70%	4,19%	0,00%	0,86%	1,25%	0,86%
<i>Escherichia coli</i>	44,39%	48,41%	39,51%	29,33%	73,89%	61,62%	67,30%	60,93%
<i>Klebsiella pneumoniae ss. Pneumoniae</i>	4,08%	12,10%	15,23%	11,55%	3,26%	4,84%	6,31%	11,90%
<i>Proteus mirabilis</i>	36,73%	8,28%	2,67%	6,57%	12,91%	5,25%	3,69%	5,02%
<i>Enterococcus faecalis</i>	5,61%	3,82%	6,17%	13,02%	1,48%	1,93%	3,31%	5,95%
<i>Enterobacter cloacae</i>	0,00%	3,82%	5,97%	6,34%	1,19%	0,78%	0,91%	1,22%
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0,51%	3,82%	2,06%	1,25%	0,30%	1,31%	1,48%	0,93%
<i>Morganella morganii ss. Morganii</i>	2,04%	0,00%	2,06%	2,83%	0,00%	0,16%	0,15%	0,57%
<i>Serratia marcescens</i>	0,51%	1,27%	0,82%	3,96%	0,00%	0,04%	0,23%	0,43%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0,00%	0,00%	2,26%	2,04%	0,00%	0,04%	0,53%	0,57%
Outros	3,57%	7,01%	13,37%	13,82%	2,37%	3,65%	4,71%	7,67%
TOTAL	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

Fonte: Autor (2018)

A sensibilidade aos antimicrobianos testados nos principais microrganismos Gram-negativos encontra-se na tabela 4. Os isolados de *E. coli* apresentam elevadas taxas de sensibilidade aos aminoglicosídeos (gentamicina - 94,1%; amicacina – 99,9%), nitrofurantoína (93,2%), carbapenêmicos (99,9%), cefalosporinas de 3ª e 4ª geração (94,2% e 95,8%, respectivamente) e às ureidopenicilinas associadas a inibidores de β -lactamases apresentando taxas de sensibilidade superior a 90%. Já para os outros antimicrobianos testados, a taxa de sensibilidade dos isolados foi inferior à 90%, sendo eles: cefalotina (48,4%); ampicilina (55,3%); sulfametoxazol/trimetoprima (71,5%); amoxicilina/clavulanato (86,1%).

A sensibilidade dos isolados de *K. pneumoniae* é superior a 80% somente para ertapenem (84,7%), meropenem (88,4%) e amicacina (97,8%). A taxa de *K. pneumoniae* produtoras de carbapenemases do tipo KPC foi 11,6%.

Tabela 4 - Porcentagem de sensibilidade (número de amostras testadas) aos antimicrobianos dos principais microrganismos Gram-negativos isolados dos pacientes com ITUs de origem comunitária, atendidos no HU.

Antimicrobianos	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Serratia marcescens</i>	<i>Morganella morganii</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Amicacina	99,9 (5225)	97,8 (672)	99,8 (537)	88,9 (153)	99,1 (114)	96,4 (55)	98,1 (54)	73,0 (111)
Amoxicilina/Ácido clavulânico	86,1 (5213)	69,9 (641)	91 (536)	RI	RI	RI	RI	-
Ampicilina	55,3 (5225)	RI	73,4 (537)	RI	RI	RI	RI	-
Aztreonam	-	-	-	-	-	-	-	78,4 (111)
Cefepime	95,8 (5225)	68,9 (672)	97,4 (537)	45,1 (153)	93,9 (114)	85,5 (55)	83,3 (54)	82,9 (111)
Ceftriaxona	94,2 (4907)	68 (640)	96,1 (511)	0 (146)	RI	RI	RI	-
Ceftazidina	-	-	-	-	-	-	-	86,5 (111)
Cefuroxima	88,4 (4905)	64,4 (640)	94,1 (511)	RI	RI	RI	RI	-
Cefalotina	48,4 (5212)	65 (643)	87,7 (536)	RI	RI	RI	RI	-
Ciprofloxacino	83,9 (5226)	66,7 (672)	92,4 (537)	41,8 (153)	98,2 (114)	83,6 (55)	55,6 (54)	77,5 (111)
Ertapenem	99,7 (5225)	84,7 (672)	98,1 (537)	56,2 (153)	99,1 (114)	94,5 (55)	100 (54)	-
Gentamicina	94,1 (5226)	78,3 (672)	94,2 (537)	59,5 (153)	97,4 (114)	81,8 (55)	66,7 (54)	72,0 (111)
Imipenem	-	-	-	-	-	-	-	81,0 (111)
Meropenem	99,9 (5220)	88,4 (672)	99,6 (537)	94,1 (153)	100 (114)	100 (55)	100 (54)	83,8 (111)
Ácido nalidíxico	75,3 (5213)	64,6 (641)	86,9 (536)	41,5 (147)	92,9 (112)	76,9 (52)	42,6 (54)	-
Nitrofurantoína	93,2 (5213)	22,8 (641)	RI	31,3 (147)	9,8 (112)	RI	RI	-
Norfloxacino	83,9 (4895)	68,9 (611)	95,7 (510)	45,4 (141)	98,1 (106)	83,7 (49)	64,2 (53)	-
Piperacilina/Tazobactam	95,9 (5169)	66,7 (669)	99,6 (533)	37,1 (151)	86,8 (114)	85,5 (55)	98,1 (54)	74,8 (111)
Polimixina B	-	-	-	-	-	-	-	100 (14)
Trimetoprima/Sulfametoxazol	71,5 (5207)	71,9 (641)	78,2 (536)	51 (147)	97,3 (112)	94,2 (52)	63 (54)	-

“- “= Não testado; RI = Resistência Intrínseca

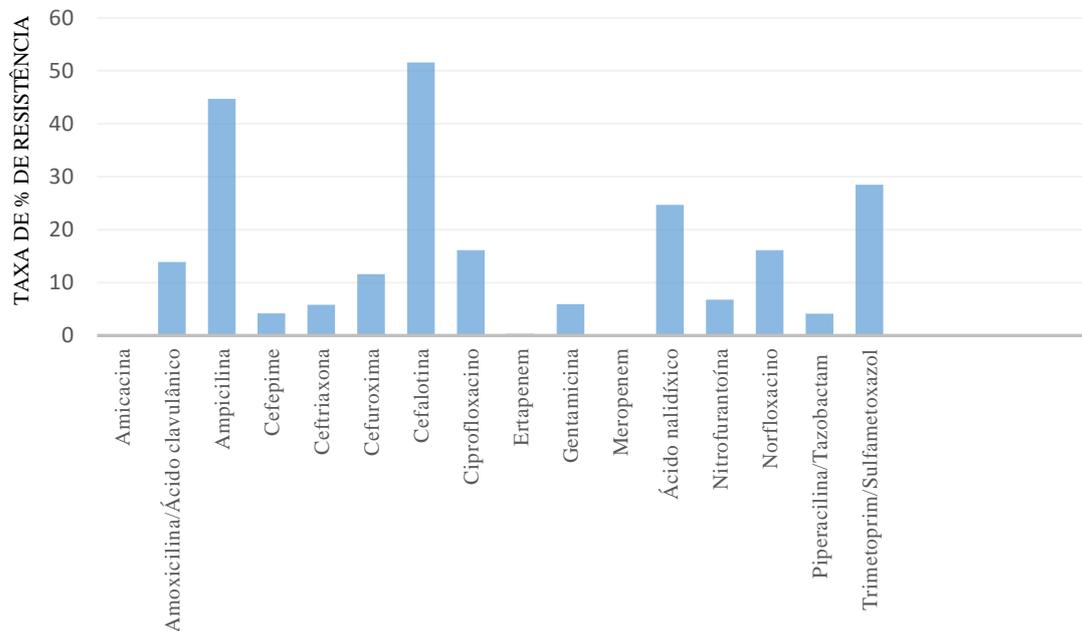
Fonte: Autor (2018)

Nos isolados de *P. mirabilis* a sensibilidade foi superior a 80% para a maioria dos antimicrobianos testados, exceto para sulfametoxazol/trimetoprima (78,2%) e nitrofurantoína a qual é intrinsecamente resistente.

P. aeruginosa não apresentou sensibilidade superior à 90% para nenhum antimicrobiano, exceto para polimixina B (100% de sensibilidade). Entretanto, vale destacar que este antimicrobiano somente é incluído no laudo do TSA quando for a única opção de antimicrobiano para o qual o uropatógeno apresentou sensibilidade.

A figura 2 mostra os antimicrobianos utilizados no teste de sensibilidade do laboratório, bem como a taxa de resistência para os isolado de *E. coli*.

Figura 2- Taxa de resistência dos isolados de *E. coli* aos antimicrobianos utilizados no TSA realizado no Hospital Universitário.



Fonte: Autor (2018)

A sensibilidade dos microrganismos Gram-positivos estão presentes na tabela 5, exceto para *S. agalactiae*, sendo preconizado universalmente como sensível à penicilina.

E. faecalis apresentou sensibilidade à ampicilina em 100% dos isolados testados para este antimicrobiano, além disso, mais de 95% dos isolados foram sensíveis aos lipopeptídeos, glicopeptídeos e à nitrofurantóina. Observa-se que ocorre reduzida sensibilidade ao ciprofloxacino (68,2%).

S. aureus é universalmente resistente à penicilina. A vancomicina é testada no TSA apenas quando o uropatógeno é classificado como MRSA. A oxacilina é realizada no TSA não como uma opção para o tratamento, e sim para prever se ocorre codificação pelo gene *mecA*, assim os uropatógenos isolados que possuíram resistência a este antimicrobiano são relatados como MRSA. Os outros antimicrobianos utilizados mostram sensibilidade acima de 90%. *S. saprophyticus* apresentou sensibilidade maior que 90% em todos os antimicrobianos utilizados.

Tabela 5- Porcentagem de sensibilidade (número de amostras testadas) aos antimicrobianos de microrganismos Gram-positivos isolados de pacientes com ITUs de origem comunitária, atendidos no HU.

Antimicrobianos	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Staphylococcus aureus ss. Aureus</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
Ampicilina	100 (381)	-	-
Cefalotina	-	92,7 (124)	-
Ciprofloxacino	68,2 (381)	90,3 (124)	99,7 (685)
Gentamicina	-	96,8 (124)	-
Nitrofurantóina	96,5 (370)	96,0 (124)	99,7 (685)
Norfloxacino	-	94,4 (124)	99,9 (685)
Oxacilina	-	92,7 (124)	-
Penicilina G	99,2 (380)	RI	-
Trimetoprim/Sulfametoxazol	-	97,6 (124)	91,2 (685)
Vancomicina	99,5 (381)	100 (4)	-

“- “= Não testado; RI = Resistência Intrínseca

Fonte: Autor (2018)

A produção de ESBLs pela família Enterobacteriaceae (*E. coli* e *K. pneumoniae*), foi detectada em 5,9% dos isolados de *E. coli* e em 25,4% dos isolados de *K. pneumoniae*, porém o Vitek 2.0 não libera a presença de ESBL para os outros bacilos Gram-negativos. A taxa dos isolados produtores de ESBL segundo sexo e faixa etária encontra-se na tabela 6.

Tabela 6- Taxa de isolados produtores de β -lactamases de Espectro Estendido (ESBLs), por microrganismo testado, estratificada por sexo e idade.

	Feminino				Masculino			
	0-14 anos	15-29 anos	30-59 anos	60 anos ou mais	0-14 anos	15-29 anos	30-59 anos	60 anos ou mais
<i>Escherichia coli</i>	2,3	6,6	13,1	12,8	2,6	3,1	5,8	9,8
<i>Klebsiella pneumoniae ss. pneumoniae</i>	0	27,8	48,6	37,4	0	8,5	20,5	30,1

Fonte: Autor (2018)

7 DISCUSSÃO

As uroculturas ocupam uma grande parte do fluxo de trabalho nos laboratórios de microbiologia, visto que as infecções do trato urinário estão entre as infecções mais comuns que acometem os seres humanos, sendo um problema para saúde pública. No presente estudo

encontramos dados que relacionam os principais microrganismos causadores das ITUs de pacientes com infecção de origem comunitária, bem como os principais perfis de resistência dos microrganismos isolados aos antimicrobianos disponíveis para uso.

A amostragem inicial do presente estudo foi de 48.469 uroculturas, e após excluir algumas amostras pelos fatores de exclusão, o total de uroculturas positivas analisadas foi de 8.857. Ainda há limitações do estudo devido à falta de informações sobre a vigilância epidemiológica de ITUs de origem comunitária, e de algumas variáveis como gravidade do quadro, comorbidades associadas, se os pacientes continham história de infecções, exposição a antimicrobianos ou mesmo a antissépticos. Também haviam alguns dados faltantes nos registros dos pacientes como sexo e antimicrobianos não testados, sem separação se os casos eram de infecções complicadas ou não complicadas, se possuíam altas recentes em outras instituições de tratamento de saúde podendo ser tratados como de origem comunitária de acordo com as definições de infecção utilizadas. Esses fatores podem resultar em distorções dos resultados obtidos.

Os microrganismos gram-negativos mais frequentes encontrados neste trabalho pertencem a família Enterobacteriaceae: *E. coli*, *K. pneumoniae* e *P. mirabilis*. Estes resultados relatam uma prevalência similar aos que já foram descritos para ITUs de origem comunitária (GOLDSTEIN, 2000; GUPTA et al., 2001; PIRES et al., 2007; FOXMAN, 2010; MAGLIANO et al., 2012).

O principal uropatógeno isolado em todas as faixas etárias em ambos os sexos foi *E. coli*, em concordância com outros estudos como de Poletto e Reis (2005) com 67,9% e 67,6% no estudo de Magliano et al. (2012). Segundo Guerreiro (2012) isto ocorre por se tratar de um microrganismo colonizador do trato gastrointestinal, possuindo características estruturais e capacidade de invasão do uroepitélio que lhe permitem ascender e permanecer no trato urinário, diferenciando de outras enterobactérias.

P. mirabilis foi consideravelmente mais prevalente na faixa etária pediátrica em ambos os sexos, do que em outras faixas etárias. Este dado está coerente com os da literatura, sendo demonstrado em vários estudos (ANDRADE et al., 2006; MAGLIANO et al., 2012; LINHARES et al., 2013; LO et al., 2013). Além disso, neste estudo o sexo masculino obteve maior frequência de casos com 36,73% do que as amostras do sexo feminino com 12,91%, ficando similar aos dados encontrados no estudo de Magliano et al. (2012) onde a prevalência em meninos com idade inferior e igual a 14 anos foi de 21,2% e de Lo et al. (2013), que mostrou que o *P. mirabilis* foi responsável por 24% das ITU em meninos.

O conhecimento dos principais uropátogenos que afetam os lactantes nas ITUs é de grande importância, pois é uma infecção prevalente em todas as crianças em seu primeiro ano de vida (HANNA-WAKIM et al., 2015), e para que o tratamento empírico recomendando seja eficiente, reduzindo a gravidade desta infecção, bem como a formação de cicatrizes renais. Os antimicrobianos recomendados devem ser de amplo espectro, pois a sensibilidade antimicrobiana do *P. mirabilis* não coincide com a da *E. coli*, sendo os dois principais uropátogenos encontrados nesta faixa etária (LO et al., 2013; CHENG; HUANG, 2016). Assim se o lactante possuir uma ITU causada pelo uropatógeno *P. mirabilis*, o mesmo poderá ser tratado com amoxicilina/ácido clavulânico; já se a infecção for causada por *E. coli* este antimicrobiano não seria uma das melhores opções, conforme o resultado deste estudo.

Os principais microrganismos Gram-positivos isolados em todos os grupos com exceção das mulheres grávidas foram *E. faecalis* e *S. saprophyticus*. Nas mulheres grávidas sabidamente um dos principais patógenos isolado é *S. agalactiae*, podendo estar relacionada com a causa da ITUs ou com uma provável colonização vaginal. Caso este patógeno seja encontrado na urina do paciente, o resultado é informado devido à limitada disponibilidade dos laboratórios em saber o estado de saúde do paciente (diabetes, gravidez) (JERMAKOW et al., 2016), e também pelo risco aumentado de ruptura prematura de membranas e sepse neonatal precoce, sendo o resultado liberado mesmo com contagens inferiores aos que são relatados em bacteriúria assintomática (10^5 UFC/mL) (DELZELL; LEFEVRE, 2000; SCHNARR; SMAILL, 2008). A decisão de realizar o tratamento antimicrobiano com penicilina (patógeno universalmente sensível) ou repetir o exame fica a critério médico (CLSI, 2016).

As mulheres são significativamente mais propensas a desenvolver ITUs do que os homens (FOXMAN; BROWN, 2003). Neste estudo a maior frequência de casos de ITUs foi encontrado nas mulheres (80,55%), principalmente na faixa etária de 15 aos 59 anos, sendo que o segundo microrganismo que prevaleceu nesta faixa etária foi *S. saprophyticus*, patógeno relacionado à atividade sexual (LO et al., 2013). Além disso, *S. saprophyticus* é o segundo agente mais frequente de infecção urinária, com 7,73% dos casos nesse estudo. Burd e Kehl (2011), cita que *S. saprophyticus* é a segunda causa mais frequente de cistite entre 5 a 10% dos casos. Lo et al. (2013) mostra em seu estudo que este microrganismo é o segundo mais prevalente com 24,4% em pacientes acima de 10 anos e Raz; Colodner; Kunin (2005), destacam que este microrganismo é a segunda causa mais frequente de ITUs não complicadas em mulheres. Porém em outros estudos este patógeno é citado entre os mais prevalentes causadores de ITUs, mas com menor frequência, por exemplo nos estudos de Pires et al. (2007) com 2% e

Foxman, B. (2010) com 1,4%. Já no estudo de Farrell et al. (2003), *S. saprophyticus* foi responsável por 2,0% das infecções em mulheres acima de 65 anos. Esta diferença pode ter ocorrido, devido ao fato de que neste estudo 34,4% das amostras analisadas foram em mulheres em idade fértil. A sensibilidade aos antimicrobianos encontrada para os isolados de *S. saprophyticus* condiz com a literatura com alta sensibilidade à nitrofurantoina e às fluoroquinolonas (KAHLMETER, 2003; SORLOZANO et al., 2014).

Percebemos que neste estudo a prevalência de casos de ITUs aumentou significativamente entre os homens de 60 anos ou mais, tendo associação com a hipertrofia prostática que é comum nesta faixa etária, causando retenção urinária (CALJOUW et al., 2011; ROWE; JUTHANI-MEHTA, 2014). O segundo patógeno mais frequente nesta faixa etária foi *E. faecalis*, em concordância com outros estudos como o de Magliano et al. (2012) com 11,6% dos casos de infecção em homens com 60 anos ou mais. Este patógeno mostrou elevada resistência ao ciprofloxacino (> 20%), este fato pode estar relacionado ao uso prévio de fluorquinolonas, sendo coerente com dados da literatura (LEE, 2013).

Os dados apontam para importantes níveis de resistência aos antimicrobianos frequentemente utilizados no tratamento empírico das ITUs. O tratamento empírico não deve ser utilizado quando há resistência local para qualquer uropatógeno maior que 20% (GUPTA, K. et al., 2001; GRABE et al., 2015). Neste estudo, o perfil de sensibilidade revelou que na comunidade estudada os isolados de *E. coli* apresentaram baixas taxas de resistência a meropenem (0,1%), ertopenem (0,3%), amicacina (0,1%), gentamicina (5,9%) e nitrofurantoína (6,8%), em concordância com a literatura (KAHLMETER, G; POULSEN, H, 2012; SORLOZANO et al., 2014). Para este mesmo patógeno foram encontradas taxas de resistência superiores a 20% para o ácido nalidíxico um derivado das quinolonas, sendo sinalizador de resistência às quinolonas, para a ampicilina, cefalotina e para trimetoprima/sulfametoxazol. Estes achados corroboram com diversos estudos feitos no Brasil, como o realizado em São Luís -MA, demonstrando que os isolados de *E. coli* de amostras ambulatoriais foram resistentes a ampicilina (52%) e cefalotina (41%) (SANTANA et al., 2012). Já em um estudo realizado em São Paulo em pacientes com ITU não hospitalizados, os isolados de *E. coli* também demonstraram altas taxas de resistência para ampicilina (52,1%), cefalotina (41%) e trimetoprima/sulfametoxazol (38%) (BRAOIOS et al., 2009). Os dados também são concordantes com um estudo realizado em pacientes ambulatoriais no Canadá, onde os 1,681 isolados de *E. coli* demonstraram altas taxas de resistência para ampicilina (41,0%) e trimetoprim/sulfametoxazol (18,9%) (ZHANEL et al., 2000). Um dos fatores dessa elevada

resistência a estes antimicrobianos, principalmente ao trimetoprima/sulfametoxazol, é pelo uso impróprio dos antimicrobianos e pelo baixo custo deste antimicrobiano para o tratamento das ITUs (SALLES et al., 2013). Assim estes antimicrobianos que apresentaram elevada resistência, só devem ser utilizados após a liberação do resultado do TSA (SANTANA et al., 2012).

A nitrofurantoína é uma das escolhas no tratamento de primeira linha para cistites não complicadas, devido a seus efeitos colaterais mínimos, sua alta eficácia e disponibilidade. Este antimicrobiano nos isolados de *E. coli* apresentou baixa incidência de resistência, sendo que este uropatógeno foi o que possuiu maior prevalência em ambos sexos e em todas as faixas etárias, a nitrofurantoína pode ser utilizada para o tratamento de ITUs não complicadas, tendo como observação que deve ser de conhecimento o agente etiológico e seu perfil de sensibilidade. Já considerando que *P. mirabilis* é intrinsecamente resistente à nitrofurantoína e que 77,2% dos isolados de *K. pneumoniae* apresentaram resistência a este fármaco, o tratamento empírico com este antimicrobiano para esses uropátogenos deve ser feito com cautela. O mesmo cuidado deve ser tomado na utilização para o tratamento de pielonefrite em relação ao trimetoprim/sulfametoxazol, que é indicado como um dos antimicrobianos de primeira linha (GRABE et al., 2015; NABER et al., 2015). Os uropátogenos citados acima apresentaram altas taxas de resistência a esse antimicrobiano, impossibilitando seu uso para o tratamento empírico. No caso específico da amoxicilina e da ampicilina, como já citado, não devem ser utilizados no tratamento empírico, por possuírem baixa eficácia e por haver alta resistência de uropátogenos a estes antimicrobianos em todo o mundo (GRABE et al., 2015; NABER et al., 2015), sendo que os resultados deste estudo mostraram altas taxas de resistência de todos os microrganismos Gram-negativos a estes antimicrobianos.

A fosfomicina é preconizada como um dos possíveis antimicrobianos para utilização no tratamento de primeira linha para ITUs não complicadas (NABER et al., 2015). Este antimicrobiano possui um amplo espectro contra uropátogenos Gram-positivos e negativos, mas como demonstrado neste estudo, a fosfomicina não é testada nos antibiogramas, o que dificulta sua utilização no tratamento já que sua sensibilidade não é reportada (MICHALOPOULOS; LIVADITIS; GOUGOUTAS, 2011; SANCHEZ et al., 2014). Há estudos que mostram este antimicrobiano como uma possibilidade no tratamento de isolados de Enterobactérias produtoras de ESBL, reduzindo a utilização dos carbapenênicos (FALAGAS et al., 2010; VEVE et al., 2016).

O estudo revelou que os isolados de *E. coli* e *K. pneumoniae* foram resistentes aos antimicrobianos β -lactâmicos (amoxicilina/ácido clavulânico e cefuroxima, por exemplo). Foram encontradas taxas significativas de produção de ESBLs por isolado de *E. coli* (5,9%) e *K. pneumoniae* (25,4%). As ESBLs conferem resistência contra penicilinas, cefalosporinas de terceira geração e a monobactâmicos (FOXMAN, 2010). Alguns fatores de risco que levam a infecção do trato urinário por ESBL são: ITUs recorrentes, idade avançada, utilização recente de antimicrobianos e internações recentes (CHERVET et al., 2018).

Nos casos de ITUs com uropatógenos produtores de ESBL, o principal antimicrobiano indicado para tratamento é da classe dos carbapenêmicos, até que o teste de sensibilidade revele que antimicrobianos orais possam ser utilizados (NABER et al., 2015). Porém com a falta de alternativas para o tratamento de enterobactérias produtoras de ESBL e o uso generalizado dos carbapenêmicos tanto na medicina humana, veterinária e na indústria alimentícia houve aumento da pressão de seleção de uropatógenos resistentes aos carbapenêmicos, como é demonstrado nos isolados de *K. pneumoniae* que apresentaram resistência enzimática aos carbapenêmicos (uropatógeno produtor de carbapenemases), com resistência de 15,3% ao ertapenem e 11,6% ao meropenem. Estes últimos antimicrobianos citados, são de amplo espectro e apenas indicados como alternativa para ITUs complicadas (HARRIS; TAMBYAH; PATERSON, 2015). O primeiro caso de KPC relatado no Brasil, foi em um hospital de Recife no ano de 2006, e desde então, o número de casos vem aumentando, principalmente associados a internações nosocomiais, mas como este estudo demonstra, também obtivemos aumento de cepas de *K. pneumoniae* resistentes aos carbapenêmicos na comunidade (MONTEIRO et al., 2009; CHANG et al., 2013). Ainda que a metodologia do estudo não permita eliminar a possibilidade de que os pacientes foram colonizados/infectados exclusivamente por microrganismos fora do ambiente hospitalar, este dado é alarmante.

Os uropatógenos Gram-negativos apresentaram elevadas taxas de resistência às cefalosporinas de primeira e segunda geração (cefalotina e cefuroxima, respectivamente), sendo compatível com outros estudos, assim limitando o uso desses antimicrobianos para o tratamento empírico (LO et al., 2013; SALLES et al., 2013; SORLOZANO et al., 2014).

K. pneumoniae apresentando elevada resistência (> 20%) para a cefalosporina de terceira geração testada, a ceftriaxona que é compatível com a maior detecção de ESBLs nesta espécie, pois cepas produtoras de ESBL podem resistir à ação das cefalosporinas de terceira geração, tornando-se um possível problema para o tratamento (BRAOIOS et al., 2009). Este dado está em concordância com dados encontrados na literatura. O trabalho de Flores-Mireles

et al. (2015) cita que a resistência às cefalosporinas de terceira geração vem aumentando devido à maior produção de ESBLs. Sorlozano et al. (2014) em seu estudo de evolução de resistência aos antimicrobianos nas ITUs, cita que a resistência global a esta classe de antimicrobianos foi > 20%, e no estudo de Braoios et al. (2009) 17% dos isolados de *K. pneumoniae* apresentaram resistência a ceftriaxona. Esta classe de antimicrobianos é utilizada no tratamento da pielonefrite, portanto, se a causa dessa ITU for um isolado *K. pneumoniae*, este fármaco deve ser descartado como tratamento empírico de primeira linha (SORLOZANO et al., 2014).

A cefalosporina de quarta geração testada no TSA é a cefepima, a qual possui amplo espectro e alta eficácia, porém deve ser utilizado com cautela devido aos seus efeitos colaterais. *K. pneumoniae*, um dos principais uropatógenos isolados, demonstrou resistência ao cefepime de 31,1%. Este dado também foi encontrado em um estudo na Índia, assim a utilização deste antimicrobiano deve ser feito com prudência para que não ocorra um possível surto de *K. pneumoniae* altamente resistente (GROVER et al., 2006).

A classe dos aminoglicosídeos e monobactams utilizados no antibiograma, mostrou que a porcentagem de resistência dos uropatógenos isolados foi insignificativa, porém estes antimicrobianos apresentam elevada toxicidade para serem utilizados como terapia empírica. Os aminoglicosídeos só devem ser recomendados se ocorrer resistência às fluoroquinolonas acima de 10% nas pielonefrites complicadas (GUPTA et al., 2011). Tal fato pode ser percebido neste estudo para isolados de *E. coli* e *K. pneumoniae*. Já o aztreonam (monobactâmico) só deve ser utilizado se o isolado não for produtor de ESBLs (FOXMAN, 2010).

Os isolados de *E. coli* e *K. pneumoniae* indicaram níveis elevados de resistência às fluoroquinolonas testadas no TSA, ciprofloxacino e norfloxacino. Neste estudo a prevalência de resistência da *E. coli* foi de 16,1% para o ciprofloxacino, já no estudo de Katsarolis et al. (2010) com 1,936 isolados de *E. coli* foi encontrado resistência de 2,2% para o ciprofloxacino nos anos de 2005-2006. No estudo de Rocha, Tuon e Johnson (2012) realizado em Curitiba-Brasil no ano de 2009, foram isolado 6,480 pacientes com *E. coli* com ITUs de origem comunitária, sendo que a taxa de resistência ao ciprofloxacino foi de 18,8%. Como esta classe de antimicrobianos variam muito por regiões geográficas, e é utilizada como alternativa para o tratamento da cistite e como tratamento oral para pielonefrite, sua utilização deve ser cautelosa, visto que sua utilização pode acelerar o surgimento de cepas com resistência a este fármaco (KATSAROLIS et al., 2010).

Staphylococcus aureus causa colonização e infecção ascendente ou descendente do trato urinário, fixa e se agrega nas células uroepiteliais através de glicoproteínas encontradas na

bexiga. Não é comum encontrar este patógeno em ITUs de origem comunitária, é um microrganismo preferencialmente nosocomial associado a cateterismo de longo prazo e a homens idosos com fatores predisponentes no trato urinário (obstrução, anormalidades). Estudos sugerem que o isolamento de *S. aureus* na urina possa ser uma infecção secundária à bacteriemia deste microrganismo originada em outro local (MUDER et al., 2006; BARABOUTIS et al., 2010). Devido à limitação do estudo, não sabemos se 1,4% dos pacientes isolado com *S. aureus* tinham algum fator predisponente incluso. Em um estudo realizado na França com pacientes de origem comunitária, *S. aureus* representou 1,3% dos isolados (GOLDSTEIN et al., 2000).

Neste estudo não foram só avaliados antibiogramas obtidos por métodos automatizados. O laboratório em questão utiliza outros métodos para a realização dos antibiogramas, por exemplo para bacilos Gram-negativos não fermentadores como *P. aeruginosa*.

P. aeruginosa não está entre os principais uropatógenos isolados por ser um microrganismo encontrado principalmente em infecções nosocomiais. Neste estudo *P. aeruginosa* mostrou elevada resistência aos antimicrobianos testados, exceto à polimixina B, demonstrando um perfil de multidroga-resistência (MDR). O uso empírico do imipenem pode levar ao desenvolvimento de resistência duas vezes maior do que para outros antimicrobianos como ciprofloxacino (LEPPER et al., 2002). O ciprofloxacino é um dos antimicrobianos utilizado para o tratamento oral deste uropatógeno, sendo que sua taxa de sensibilidade é de 77,5% sendo correlacionado com outros estudos que obtiveram sensibilidade da *P. aeruginosa* ao ciprofloxacino entre 65 e 70% (GALES et al., 2001; PIRES et al., 2007). O antimicrobiano de escolha para microrganismos Gram-negativos multiresistentes é a polimixina B (GALES et al., 2001), sendo que neste trabalho os 14 isolados de *P. aeruginosa* MDR apresentaram sensibilidade a esse fármaco. Tal fato demonstra que o uso empírico deve originar-se a partir de estudos locais do perfil de sensibilidade aos antimicrobianos.

Em conclusão, nesse estudo *E. coli* foi o principal microrganismo isolado nas ITUs de origem comunitária, sendo uma informação importante para considerar a escolha do tratamento empírico inicial devido aos padrões de resistência encontrados. A nitrofurantoína ainda se apresenta como boa opção como primeira linha de tratamento para cistite, exceto em crianças onde há prevalência de *P. mirabilis*. Amicacina, gentamicina, meropenem, ertapenem, piperacilina/tazobactam, cefepime e ceftriaxona, são boas opções para o tratamento da pielonefrite causada por esse uropatógeno. No entanto, para aqueles antimicrobianos nos quais

os isolados de *E. coli* apresentaram resistência > 20%, por exemplo, cefalotina, ampicilina e trimetoprima/sulfametoxazol, o uso dos mesmos para o tratamento empírico deve ser evitado.

Através dos dados obtidos, esta pesquisa demonstrou o quão importante é conhecer os microrganismos que causam ITUs na comunidade, e também a importância de possuir um monitoramento da taxa de resistência antimicrobiana, fornecendo um direcionamento para que os profissionais possam abordar uma terapia empírica com melhores resultados aos pacientes com ITUs.

8 CONCLUSÃO

As ITUs são de maneira geral uma condição frequente, principalmente em mulheres, como demonstrado neste estudo, porém devem ser enfrentadas com seriedade devido a suas possíveis complicações, devendo ser analisada em um contexto juntamente com os achados laboratoriais e os sintomas apresentados, assim permitindo que o tratamento com antimicrobianos possa ser fornecido de uma maneira racional e mais eficaz.

As modificações do perfil de sensibilidade aos antimicrobianos nos últimos anos, mostra que houve aumento da resistência com o tempo, isso deve-se ao uso indiscriminado desses fármacos e à pressão de seleção local. O estudo revelou altas taxas de resistência para a maioria dos antimicrobianos usados como primeira linha de tratamento para as ITUs, sendo elas complicadas ou não. Assim a escolha do antimicrobiano para o tratamento empírico da ITUs de origem comunitária deverá ser cautelosa: havendo a necessidade de antibioticoterapia empírica, a escolha do antimicrobiano deverá ter como critério os dados epidemiológicos locais do perfil de sensibilidade aos antimicrobianos dos principais uropatógenos relacionados à idade e ao sexo do paciente a ser tratado.

Diante das evidências que este estudo obteve dos microrganismos mais prevalentes na comunidade estudada, é necessário uma maior monitorização, vigilância epidemiológica e implantação de banco de dados que se mantenha atualizado quanto às prevalências dos microrganismos isolados, bem como aos padrões de resistência aos antimicrobianos, permitindo que a decisão terapêutica seja baseada em evidências.

REFERÊNCIAS

- ALVAREZ, CARLOS; LABARCA, JAIME; SALLES, M. Resistente à meticilina (MRSA) na América Latina. **Braz J Infect Dis**, [s.l.], v. 14, n. 2, p. 1–13, 2010.
- ANDRADE, Soraya S. et al. Increased resistance to first-line agents among bacterial pathogens isolated from urinary tract infections in Latin America: time for local guidelines? **Mem Inst Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 7, n. 101, p.741-748, nov. 2006.
- ANVISA. Gerencia Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde. Padronização dos Testes de Sensibilidade a Antimicrobianos por Disco-difusão: Norma Aprovada – Oitava Edição. **Clinical and Laboratory Standards Institute - CLSI**, v. 23, n. 1, p. 1-58, 2003.
- _____. **Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde**. Módulo 1: Biossegurança e Manutenção de Equipamentos em Laboratório de Microbiologia Clínica/Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2013.
- ANVISA 2007a. **Antimicrobianos - Bases Teóricas e Uso Clínico**. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/antimicrobianos.htm>. Acesso em: 10 de maio de 2018.
- ANVISA 2007b. **Resistência microbiana - Mecanismos e Impacto Clínico**. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo3/gramp_staphylo3.htm> . Acesso em 8 de junho de 2018.
- ARAUJO, K. L.; QUEIROZ, A. C. De. Análise do perfil dos agentes causadores de infecção do trato urinário e dos pacientes portadores, atendidos no Hospital e Maternidade. **J Health Sci Inst**, [s.l.], v. 30, n. 1, p. 7–12, 2012.
- BARABOUTIS, I. G. et al. Primary Staphylococcus aureus urinary tract infection: the role of undetected hematogenous seeding of the urinary tract. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**. [s.l.], p. 1095-1101. 30 maio 2010.
- BENT, Stephen et al. Does This Woman Have an Acute Uncomplicated Urinary Tract Infection? **Jama**. [s.l.], p. 2701-2710. maio 2002.
- BIASSONI, Lorenzo; CHIPPINGTON, Samantha. Imaging in Urinary Tract Infections: Current Strategies and New Trends. **Seminars In Nuclear Medicine**. [s.l.], p. 56-66, 2008.
- BOURS, P.h.a. et al. Increasing resistance in community-acquired urinary tract infections in Latin America, five years after the implementation of national therapeutic guidelines. **International Journal Of Infectious Diseases**. [s.l.], p. 770-774. fev. 2010.
- BRAOIOS, A. et al. Infecções do trato urinário em pacientes não hospitalizados: etiologia e padrão de resistência aos antimicrobianos. **J Bras Patol Med Lab**, [s.l.], v. 45, n 6, p. 449-456, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Nº 2.616 de 12 de maio de 1998. Programa de controle de infecção hospitalar. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 12 maio 1998. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt2616_12_05_1998.html>. Acesso em 23 de março de 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Portaria Nº 5 de 21 de fevereiro de 2006. Inclui doenças na relação nacional de notificação compulsória, definem doenças de notificação imediata, relação dos resultados laboratoriais que devem ser notificados pelos Laboratórios de Referência Nacional ou Regional e normas para notificação de casos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, n.38, p.34, 21 fev. 2006.

BRESOLIN, N. L. SBP - Infecção do Trato Urinário. **Departamento Científico de Nefrologia**, [s.l.], p. 1-8, 2016.

BRIONGOS-FIGUERO, L. S. et al. Epidemiology, risk factors and comorbidity for urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing enterobacteria. **International Journal of Clinical Practice**, [s.l.], p. 891–896, 2012.

BROOKS, G.F.; CARROLL, K.C.; BUTEL, J.S.; MORSE, S.A.; MIETZNER, T.A. **Microbiologia Médica de Jawetz, Melnick e Adelberg**. 26 ed. Porto Alegre: AMCH, 2012.

BURD, Eileen M.; KEHL, K. Sue. A Critical Appraisal of the Role of the Clinical Microbiology Laboratory in the Diagnosis of Urinary Tract Infections. **Journal Of Clinical Microbiology**. [s.l.], p. 34-38. set. 2011.

CALJOUW, Monique Aa et al. Predictive factors of urinary tract infections among the oldest old in the general population. a population-based prospective follow-up study. **Bmc Medicine**, [s.l.], v. 9, n. 57, p.1-8, 16 maio 2011.

CHANG, Marilene Rodrigues et al. The first report of infection with *Klebsiella pneumoniae* carrying the bla_{KPC} gene in State of Mato Grosso do Sul, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s.l.], v. 46, n. 1, p.114-115, jan. 2013.

CHENG, Chi-hui; HUANG, Yhu-chereng. Risk Factors and Management of Urinary Tract Infections in Children Aged 3 Months to 2 Years. **Pediatrics & Neonatology**, [s.l.], v. 57, n. 4, p.261-262, ago. 2016.

CHERVET, D. et al. Antimicrobial resistance in community-acquired urinary tract infections in Paris in 2015. **Medecine et Maladies Infectieuses**, [s.l.], v. 48, n. 3, p. 188–192, 2018.

CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 26th informational supplement. M100-S26. Wayne (PA): **Clinical and Laboratory Standards Institute**; 2016.

DAVENPORT, Michael et al. New and developing diagnostic technologies for urinary tract infections. **Nature Reviews Urology**, [s.l.], v. 14, n. 5, p.296-310, 1 mar. 2017.

DELZELL, J. E.; LEFEVRE, M. L. Urinary Tract Infections During Pregnancy. **American Family Physicians**, [s.l.], v. 61, n. 3, p. 713–720, 1 fev. 2000.

DENIS, B. et al. Prevalence, risk factors, and impact on clinical outcome of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* bacteraemia: A five-year study. **International Journal of Infectious Diseases**, [s.l.], v. 39, p. 1–6, 2015.

DIELUBANZA, Elodi J.; SCHAEFFER, Anthony J.. Urinary tract infections in women. **Medical Clinics of North America**, [s.l.], v. 95, n. 1, p. 27–41, jan. 2011.

DIRETRIZES, P. **Projeto Diretrizes Infecções do Trato Urinário: Diagnóstico** Projeto Diretrizes. [s.l.], p. 1–8, 2004a.

_____. **Projeto Diretrizes Infecções do Trato Urinário não Complicadas: Tratamento** Projeto Diretrizes. [s.l.], p. 1–11, 2004b.

FALAGAS, M. E. et al. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant , including extended-spectrum β -lactamase producing , Enterobacteriaceae infections : a systematic review. **The Lancet Infectious Diseases**, [s.l.], v. 10, n. 1, p. 43–50, jan. 2010.

FARAJNIA, Safar et al. Causative agents and antimicrobial susceptibilities of urinary tract infections in the northwest of Iran. **International Journal of Infectious Diseases**, [s.l.], v. 13, n. 2, p. 140–144, mar. 2009.

FARRELL, D. J. et al. A UK Multicente Study of the Antimicrobial Susceptibility of Bacterial Pathogens Causing Urinary Tract Infection. **Journal Of Infection**. [s.l.], p. 94-100, 2003.

FERTAS-AISSANI, R. El et al. Virulence profiles and antibiotic susceptibility patterns of *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from different clinical specimens. **Pathologie Biologie**, [s.l.], v. 61, n. 5, p. 209–216, out. 2013.

FISHER, K.; PHILLIPS, C.. The ecology , epidemiology and virulence of *Enterococcus*. **Microbiology**, [s.l.], v. 155, n. 6, p. 1749–1757, 21 abr. 2009.

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

FOXMAN, B. The epidemiology of urinary tract infection. **Nature Reviews Urology**, [s.l.], v. 7, n. 12, p. 653–660, 2010.

_____. Urinary tract infection syndromes. Occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. **Infectious Disease Clinics of North America**, [s.l.], v. 28, n. 1, p. 1–13, 2014.

FOXMAN, B.; BROWN, P. Epidemiology of urinary tract infections: Incidence, Morbidity, and Economic Costs. **Infectious Disease Clinics of North America**, [s.l.], v. 17, n. 2, p. 227–241, 2003.

FRANCO, S. **Sérgio Franco medicina diagnóstica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Bioinforme, 2006.

GALES, A. C. et al. Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* Isolates : Occurrence Rates, Antimicrobial Susceptibility Patterns , and Molecular Typing in the Global SENTRY Antimicrobial Surveillance Program , 1997 – 1999. **Clinical Infectious Diseases**, [s.l.], v. 32, n. 2, p. 146–155, 2001.

GARCIA LS. **Clinical Microbiology Procedures Handbook**, 3rd Edition. Washington, DC: ASM Press; 2010.

GIAMARELLOU, H. Epidemiology of infections caused by polymyxin-resistant pathogens. **International Journal of Antimicrobial Agents**, [s.l.], v. 48, n. 6, p. 614–621, 2016.

GOLDSTEIN, F. W. Antibiotic Susceptibility of Bacterial Strains Isolated from Patients with Community-Acquired Urinary tract infections. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, [s.l.], v. 19, p. 112–117, 2000.

GONZÁLEZ-CHAMORRO, F. et al. La infección urinaria y su prevención. **Actas Urológicas Españolas**, [s.l.], v. 36, n. 1, p.48-53, jan. 2012.

GRABE, M. et al. Diretrizes Para Infecções Urológicas. **Infecções Urinárias**, [s.l.], n. Tabela 1, p. 249–268, 2010.

GRABE, M. et al. Guidelines on Urological Infections. **European Association of Urology**, [s.l.], p. 33–40, 2015.

GROVER, S. S. et al. Phenotypic and genotypic detection of ESBL mediated cephalosporin resistance in *Klebsiella pneumoniae* : Emergence of high resistance against cefepime , the fourth generation cephalosporin. **Journal of Infection**, [s.l.], v. 53, p. 279–288, feb. 2006.

GUERREIRO, Ana Catarina Faria. **Infecção urinária na comunidade: porquê a sua prevalência?** 2012. 91 f. Tese (Mestrado) - Curso de Farmácia, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2012.

GUIDELINE, C. Urinary tract infection in children diagnosis , treatment and long-term management. In: AND, N. C. C. for W.; HEALTH, C. (Orgs.). [s.l.]: [s.n.], 2017. 1-178 p.

GUIDELINE, C. P. Urinary Tract Infection: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of the Initial UTI in Febrile Infants and Children 2 to 24 Months. **Pediatrics**, [s.l.], v. 128, nº 3, p. 595–610, 2011.

GUIDONI, Eliana Biondi Medeiros et al. Antibiotic Resistance Patterns of Pediatric Community-Acquired Urinary Infections. **The Brazilian Journal Of Infectious Diseases**. [s.l.], p. 321-323, 2008.

GUIMARÃES, D. et al. Antibióticos: Importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Jornal Química Nova**, v. 33, n. 3, p. 667-679, 2010.

GUPTA, K. et al. Antimicrobial Resistance Among Uropathogens that Cause Community-Acquired Urinary Tract Infections in Women : A Nationwide Analysis. [s.l.], v. 33, p. 89–94, 2001.

_____. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. **Clinical Infectious Diseases**, [s.l.], v. 52, n. 5, p. 103–120, 2011.

GUSSO, Gustavo Diniz Ferreira. **Diagnóstico de demanda em Florianópolis utilizando a Classificação Internacional de Atenção Primária: 2ª EDIÇÃO (CIAP-2)**. 2009. 212 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

HANNA-WAKIM, Rima H. et al. Epidemiology and characteristics of urinary tract infections in children and adolescents. **Frontiers In Cellular And Infection Microbiology**. [s.l.], v. 45, n.5, p. 1-8. maio 2015.

HARRIS, P. N. A.; TAMBYAH, P. A.; PATERSON, D. L. β -lactam and β -lactamase inhibitor combinations in the treatment of extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacteriaceae : time for a reappraisal in the era of few antibiotic options ? **The Lancet Infectious Diseases**, [s.l.], v. 15, n. 4, p. 475–485, abr. 2015.

HOOTON T. et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. **The New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 335, n. 7, p. 468-474, 1996.

HOOTON, Thomas M.. Uncomplicated Urinary Tract Infection. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 366, n. 11, p.1028-1037, 15 mar. 2012.

HOPKINS, K. L.; DAVIES, R. H.; THRELFALL, E. J. Mechanisms of quinolone resistance in Escherichia coli and Salmonella : Recent developments. **International Journal of Antimicrobial Agents**, [s.l.], v. 25, p. 358–373, 2005.

JERMAKOW, Katarzyna et al. The growing importance of Enterococcus and Streptococcus Agalactiae in uncomplicated urinary tract infections. **Family Medicine & Primary Care Review**, [s.l.], v. 3, p.250-52, 2016.

JOHNSON, C. C. Definitions , Classification , and Clinical Presentation of Urinary Tract Infections. **Medical Clinics of North America**, [s.l.], v. 75, n. 2, p. 241–252, 1991.

KAHLMETER, G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections : the ECO · SENS Project. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [s.l.], v. 51, p. 69–76, 2003.

KAHLMETER, Gunnar; POULSEN, Hanna Odén. Antimicrobial susceptibility of Escherichia coli from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO·SENS study revisited. **International Journal Of Antimicrobial Agents**. [s.l.], p. 45-51. set. 2012.

KARLOWSKY, J. A. et al. Trends in Antimicrobial Resistance among Urinary Tract Infection Isolates of Escherichia coli from Female Outpatient. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, [s.l.], v. 46, n. 8, p. 2540–2545, 2002.

KATSAROLIS, Ioannis et al. Acute uncomplicated cystitis: from surveillance data to a rationale for empirical treatment. **International Journal Of Antimicrobial Agents**. [s.l.], p. 62-67, 2010.

KOCH, V. H.; ZUCCOLOTTO, S. M. C.. Infecção do trato urinário . Em busca das evidências Urinary tract infection : a search for evidence. **Jornal de pediatria**, [s.l.], v. 79, p. 97–106, 2003.

- KRANZ, Jennifer et al. Uncomplicated Bacterial Community- acquired Urinary Tract Infection in Adults. **Deutsches Aerzteblatt Online**, [s.l.], p.866-873, 15 dez. 2017.
- KURODA, M. et al. Whole genome sequence of *Staphylococcus saprophyticus* reveals the pathogenesis of uncomplicated urinary tract infection. **PNAS**, [s.l.], v. 102, n. 37, p. 1–6, 2005.
- LAUPLAND, K. B. et al. Community-onset Urinary Tract Infections: A Population-based Assessment. **Infection**, [s.l.], v. 35, n. 3, p. 150–153, jun. 2007.
- LEE, G. Ciprofloxacin Resistance in *Enterococcus faecalis* Strains Isolated From Male Patients With Complicated Urinary Tract Infection. **Korean Journal of Urology**, [s.l.], v. 54, p. 388–393, 2013.
- LECLERCQ, Sophie Y. et al. Pathogenesis of *Streptococcus* urinary tract infection depends on bacterial strain and β -hemolysin/cytolysin that mediates cytotoxicity, cytokine synthesis, inflammation and virulence. **Scientific Reports**, [s.l.], v. 6, n. 1, p.1-14, 7 jul. 2016.
- LEPPER, Philipp M. et al. Consumption of Imipenem Correlates with β -Lactam Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [s.l.], v. 9, n. 46, p.2920-2925, set. 2002.
- LINHARES, I. et al. Frequency and antimicrobial resistance patterns of bacteria implicated in community urinary tract infections : a ten-year surveillance study (2000 – 2009). **BMC Infectious Diseases**, [s.l.], v. 13, n. 19, p. 1–14, 2013.
- LIU, Y. Y. et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: A microbiological and molecular biological study. **The Lancet Infectious Diseases**, [s.l.], v. 16, n. 2, p. 161–168, fev. 2016.
- LO, Denise Swei et al. Community-acquired urinary tract infection: age and gender-dependent etiology. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, [s.l.], v. 35, n. 2, p.93-98, 2013.
- MAGLIANO, E. et al. Gender and Age-Dependent Etiology of Community-Acquired Urinary Tract Infections. **The Scientific World Journal**, [s.l.], v. 2012, p. 1–6, 2012.
- MARQUES, Luiz Paulo José et al. Epidemiological and clinical aspects of urinary tract infection in community-dwelling elderly women. **The Brazilian Journal Of Infectious Diseases**. [s.l.], v. 16, n. 5, p. 436-441. set. 2012.
- MICHALOPOULOS, Argyris S.; LIVADITIS, Ioannis G.; GOUGOUTAS, Vassilios. The revival of fosfomicin. **International Journal Of Infectious Diseases**, [s.l.], v. 15, n. 11, p.732-739, nov. 2011
- MODY, Lona; JUTHANI-MEHTA, Manisha. Urinary Tract Infections in Older Women A Clinical Review. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, [s.l.], v. 311, n. 8, p. 844–854, 26 fev. 2014.
- MOHAMMED, M. A. et al. Prevalence and antimicrobial resistance pattern of bacterial strains isolated from patients with urinary tract infection in Messalata Central Hospital, Libya. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, [s.l.], v. 9, n. 8, p. 771–776, 2016.

MONTEIRO, J.; AL, E. First Report of KPC-2-Producing *Klebsiella pneumoniae* Strains in Brazil. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, [s.l.], v. 53, n. 1, p. 333–334, 2009.

MURRAY, P.R.; ROSENTHAL, K.S.; PFALLER, M.A. **Microbiologia Médica**. 6 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

MUDER, Robert R. et al. Isolation of *Staphylococcus aureus* from the Urinary Tract: Association of Isolation with Symptomatic Urinary Tract Infection and Subsequent Staphylococcal Bacteremia. **Clinical Infectious Diseases**. [s.l.], p. 46-50. jan. 2006.

NABER, K. G. et al. EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). **European urology**, [s.l.], v. 40, n. 5, p. 576–88, 2015.

NORDMANN, P.; CUZON, G.; NAAS, T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. **The Lancet Infectious Diseases**, [s.l.], v. 9, n. 4, p. 228–236, 2009.

OVALLE, A.; LEVANCINI, M. Urinary tract infections in pregnancy. **Current Opinion in Urology**, [s.l.], v. 11, p. 55–59, 2001.

PÉREZ-PÉREZ, F. J.; HANSON, N. D. Detection of plasmid-mediated AmpC beta-lactamase genes in clinical isolates by using multiplex PCR. **Journal of clinical microbiology**, [s.l.], v. 40, n. 6, p. 2153–2162, 2002.

PEZZLO, M. Laboratory diagnosis of urinary tract infections: Guidelines, challenges, and innovations. **Clinical Microbiology Newsletter**, [s.l.], v. 36, n. 12, p. 87–93, 2014.

PFEIFER, Y.; CULLIK, A.; WITTE, W. Resistance to cephalosporins and carbapenems in Gram-negative bacterial pathogens. **International Journal of Medical Microbiology**, [s.l.], v. 300, n. 6, p. 371–379, 2010.

PIRES, Marcelle Cristina da Silva et al. Prevalência e suscetibilidades bacterianas das infecções comunitárias do trato urinário, em Hospital Universitário de Brasília, no período de 2001 a 2005. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s.l.], v. 6, n. 40, p.643-647, 2007.

POLETTI, K. Q.; REIS, C. Suscetibilidade antimicrobiana de uropatógenos em pacientes ambulatoriais na Cidade de Goiânia, GO. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 38, n. 5, p. 416–420, set-out. 2005.

RAZ, Raul; COLODNER, Raul; KUNIN, Calvin M.. Who Are You—*Staphylococcus saprophyticus*? **Clinical Infectious Diseases**, [s.l.], v. 40, n. 1, p.896-898, 15 mar. 2005.

ROGERS, Kara. **Urinary tract infection (UTI)**. Britannica Academic: Encyclopædia Britannica, 2009a. Disponível em: <<https://academic-eb-britannica.ez46.periodicos.capes.gov.br/levels/collegiate/article/urinary-tract-infection/474102>>. Acesso em: 2 maio 2018.

ROGERS, Kara. **MRSA**. Britannica Academic: Encyclopædia Britannica, 2009b. Disponível em: <<https://academic-eb-britannica.ez46.periodicos.capes.gov.br/levels/collegiate/article/MRSA/471488>>. Acesso em: 7 jun. 2018.

ROCHA, Jaime L.; TUON, Felipe Francisco; JOHNSON, James R. Sex, drugs, bugs, and age: rational selection of empirical therapy for outpatient urinary tract infection in an era of extensive antimicrobial resistance. **The Brazilian Journal Of Infectious Diseases**. [s.l.], p. 115-121, 2012.

ROSSI, P. et al. Infecção urinária não-complicada na mulher: tratamento. **Projeto Diretrizes**, [s.l.], p. 1–10, 2011.

ROWE, Theresa Anne; JUTHANI-MEHTA, Manisha. Diagnosis and Management of Urinary Tract Infection in Older Adults. **Infectious Disease Clinics Of North America**, [s.l.], v. 28, n. 1, p.75-89, mar. 2014

SAHA, S. et al. Understanding the patterns of antibiotic susceptibility of bacteria causing urinary tract infection in West Bengal, India. **Frontiers in Microbiology**, [s.l.], v. 5, p. 1–7, 2014.

SALLES, M. J. C. et al. Resistant Gram-negative infections in the outpatient setting in Latin America. **Epidemiology And Infection**, [s.l.], v. 141, n. 12, p.2459-2472, 7 ago. 2013

SANCHEZ, G. V. et al. Nitrofurantoin retains antimicrobial activity against multidrug-resistant urinary Escherichia coli from US outpatients. **Journal Of Antimicrobial Chemotherapy**, [s.l.], v. 69, n. 12, p.3259-3262, 25 jul. 2014.

SANTANA, Tatiana Cristina Fonseca Soares de 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**, [s.l.], v. 41, n. 4, p.409-418, 18 dez. 2012.

SCHEFFER MC. POP MBG 01. Serviço de Análises Clínicas / HU; 2012a.

_____. Manual de coleta. Serviço de Análises Clínicas/ HU; 2012b. Disponível em <<http://www.hu.ufsc.br/setores/laboratorio/exames-realizados-no-hu/>> Acesso em 1 de setembro de 2018.

SCHMIEMANN, G. et al. The diagnosis of urinary tract infection: a systematic review. **Deutsches Ärzteblatt international**, [s.l.], v. 107, n. 21, p. 361–7, 2010.

SCHNARR, J.; SMAILL, F.. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. **European Journal Of Clinical Investigation**, [s.l.], v. 38, p.50-57, out. 2008.

SHANKAR, N. et al. Role of Enterococcus faecalis Surface Protein Esp in the Pathogenesis of Ascending Urinary Tract Infection. **Infection and Immunity**, [s.l.], v. 69, n. 7, p. 4366–4372, 2001.

SHEERIN, N. S. Urinary tract infection. **Medicine (United Kingdom)**, [s.l.], v. 43, n. 8, p. 435–439, 2015.

SLAVCHEV, G.; PISAREVA, E.; MARKOVA, N. Virulence of Uropathogenic *Escherichia coli*. **Journal of Culture Collections**, [s.l.], v. 6, p. 3–9, 2009.

SMELOV, V.; NABER, K.; BJERKLUND, T. E.. Improved Classification of Urinary Tract Infection : Future Considerations. **European Urology Supplements**, [s.l.], v. 15, n. 4, p. 71–80, 2016.

Sociedade Brasileira de Patologia Clínica / Medicina Laboratorial (SBPC/ML).

Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial: coleta e preparo da amostra biológica. Barueri, SP: Manole/Minha Editora; 2014.

SORLOZANO, A. et al. Evolution of the resistance to antibiotics of bacteria involved in urinary tract infections: A 7-year surveillance study. **American Journal of Infection Control**, [s.l.], v. 42, n. 10, p. 1033–1038, 2014.

STICKLER, D. J.. Clinical complications of urinary catheters caused by crystalline biofilms: Something needs to be done. **Journal of Internal Medicine**, [s.l.], v. 276, n. 2, p. 120–129, 14 jul. 2014.

TANAGHO, E.A.; MCANINCH, J.W. **Urologia geral de Smith**. 17 ed. Porto Alegre: AMGH, p. 193-218, 2010.

TAVARES, N. U. L.; MUCCILLO-BAISCH, A. L.. Prescrição de antimicrobianos em unidades de saúde da família no Sul do Brasil Antimicrobial prescription in family health units in Southern Brazil. [s.l.], v. 24, n. 8, p. 1791–1800, 2008.

ULETT, Glen C. et al. Group B Streptococcus (GBS) Urinary Tract Infection Involves Binding of GBS to Bladder Uroepithelium and Potent but GBS-Specific Induction of Interleukin 1a. **The Journal Of Infectious Diseases**. [s.l.], p. 866-870. fev. 2010.

VAZQUEZ, Juan C; ABALOS, Edgardo. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. **Cochrane Database Of Systematic Reviews**, [s.l.], p.1-49, 19 jan. 2011.

VEVE, Michael. P. et al. Comparison of fosfomicin to ertapenem for outpatient or step-down therapy of extended-spectrum β -lactamase urinary tract infections. **International Journal of Antimicrobial Agents**, [s.l.], v. 48, n. 1, p. 56–60, abr. 2016.

YASUFUKU, T. et al. Risk factors and mechanisms of fluoroquinolone resistance in 156 *Escherichia coli* strains clinically isolated from urinary tract infections. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, [s.l.], v. 43, n. 2, p. 83–88, 2011.

ZAFFANELLO, M. et al. Genetic risk for recurrent urinary tract infections in humans: A systematic review. **Journal of Biomedicine and Biotechnology**, [s.l.], p. 1-9, 2010.

ZHANEL, George G. et al. A Canadian National Surveillance Study of Urinary Tract Isolates from Outpatients: Comparison of the Activities of TrimethoprimSulfamethoxazole, Ampicillin, Mecillinam, Nitrofurantoin, and Ciprofloxacin. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**. [s.l.], p. 1089-1092. abr. 2000.

.

.