



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

VINICIUS WOLFF DE FARIAS

Gerenciamento de Antimicrobianos: Elaboração de protocolo para manejo de infecções de trato urinário em hospital de alta complexidade

Florianópolis

2023

Vinicius Wolff de Farias

Gerenciamento de Antimicrobianos: Elaboração de protocolo para manejo de infecções de trato urinário em hospital de alta complexidade

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof^a Jussara Kasuko Palmeiro, Dra.
Coorientadora: Patrícia de Almeida Vanny, Esp.

Florianópolis

2023

de Farias, Vinicius Wolff

Gerenciamento de Antimicrobianos : Elaboração de protocolo para manejo de infecções de trato urinário em hospital de alta complexidade / Vinicius Wolff de Farias ; orientadora, Jussara Kasuko Palmeiro, coorientadora, Patrícia de Almeida Vanny, 2023.
77 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. gerenciamento de antimicrobianos'. 3. infecções do trato urinário. 4. protocolo. I. Palmeiro, Jussara Kasuko. II. Vanny, Patrícia de Almeida. III. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Farmácia. IV. Título.

Vinicius Wolff de Farias

Gerenciamento de Antimicrobianos: Elaboração de protocolo para manejo de infecções de trato urinário em hospital de alta complexidade

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de bacharel e aprovado em sua forma final pelo Curso de Farmácia.

Florianópolis, dia 23 de junho de 2023

Coordenação do Curso

Banca examinadora

Prof.(a) Jussara Kasuko Palmeiro, Dr.(a)
Orientador(a)

Prof.(a) Marina Raijche Mattozo Rover, Dr.(a)
Universidade Federal de Santa Catarina

Aline Aparecida Foppa, Dr.(a)
Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago

Florianópolis, 2023.

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer primeiramente a todos que me deram condição de chegar até aqui, principalmente meus pais André e Fernanda, e Karina e Fabiano. Seja financeiramente, seja emocionalmente, eu sempre pude contar com vocês.

A todos os meus professores da graduação que fizeram eu me apaixonar pelo curso de farmácia, sou eternamente grato, do fundo do meu coração. Vocês sempre estarão em minha memória no decorrer de minha profissão.

Em especial, quero agradecer aos profissionais do serviço de Farmácia Clínica do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago: Aline, Ana Maria, Carine, Elsa, Fernando, Janine, Júnior, Maiara e Vanessa. Cada um me ensinou muitas coisas, que vou levar para minha vida como farmacêutico.

Agradeço também aos médicos infectologistas Alexandre e Patrícia. Sem vocês, este trabalho não teria a robustez de experiência que vocês exalam.

Em especial, quero agradecer a minha namorada Julia, meu porto seguro. Todos os problemas desaparecem quando eu estou contigo. Ter vivido a graduação do teu lado foi uma aventura repleta de surpresas, e espero ainda dividir muito mais momentos especiais contigo. Te amo intensamente.

Aos membros da banca da apresentação e da defesa do trabalho Alexandre, Maria Luiza, Marina e Aline. Suas expertises foram a razão pela qual os convidei, e cada um contribuiu para a lapidação desse projeto. Muito obrigado

Agradeço à Helena Steiner, que me ajudou a organizar meus pensamentos, e me fornecer as ferramentas necessárias para elaborar esta pesquisa, e me acalmar nos momentos de apreensão. Obrigado por tudo.

Por fim, e não menos importante, quero agradecer a professora Jussara. Quando eu lhe chamei pela primeira vez para buscar um tema para o trabalho de conclusão de curso, nunca imaginei que estaria redescobrando meu curso. Sou muito, mas muito grato por todos os conhecimentos que a senhora me passou, por me instigar a me profissionalizar cada vez mais, por me cobrar nos momentos que eram necessários e principalmente por ser um exemplo de farmacêutica. Sem a sua orientação, eu possivelmente não me apaixonaria pela área da microbiologia, e a cada dia eu tenho menos dúvidas de que eu trilharei um caminho muito mais feliz. Estarei sempre em débito por ter me apresentado este projeto que nós idealizamos. Minha eterna gratidão.

“Se deixarmos de agir, estaremos olhando para um cenário quase impensável onde antibióticos não mais funcionam, e seremos jogados novamente na era das trevas da medicina”

(CAMERON, 2014)

RESUMO

As infecções do trato urinário (ITU) estão entre as infecções mais comuns nos seres humanos, acometendo mais mulheres que homens. Estima-se que 50% de todas as mulheres no mundo todo vão contrair infecção urinária em algum período de suas vidas, e cerca de metade destas terão recorrência. Na maior parte dos casos, o atendimento acontece em emergência, onde é prescrito terapia empírica com antimicrobianos para tratamento dessas infecções, e com as diversas opções de tratamento, além das diferentes categorizações dentro das ITUs, saber qual seguimento terapêutico tomar pode ser um desafio. Ainda mais após o contexto pandêmico do Sars-CoV 2, houve escalada nos caracteres de resistência microbiana devido ao uso irracional destes recursos terapêuticos. Por essa razão, nas ITU encontram-se oportunidades de intervenções significativas para um programa de gerenciamento de antimicrobianos (PGA), com benefícios tanto para a instituição quanto para os pacientes, preservando a atividade de antimicrobianos. Uma estratégia é implantar um protocolo de manejo de ITU, elencando os melhores tratamentos empíricos de acordo com o perfil epidemiológico da instituição. A partir de uma revisão integrativa, traçou as melhores alternativas para tratamento empírico de ITU. Os achados epidemiológicos, apesar de datados, demonstraram que muitos dos principais medicamentos utilizados para tratamento empírico de ITU não mais são recomendados devido à baixa sensibilidade apresentada pelos principais uropatógenos da comunidade: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* e *Staphylococcus saprophyticus*. Sulfametoxazol + trimetoprima e fluorquinolonas já não são mais recomendadas empiricamente, dificultando o tratamento ambulatorial de pielonefrites com terapia oral. A nitrofurantoína segue apresentando baixa resistência entre os principais uropatógenos, sendo o antimicrobiano de escolha para tratamento empírico de cistites em todos os grupos populacionais sem contraindicação. Os beta-lactâmicos apresentaram resistência considerada e não possuem a efetividade esperada, levantando questionamentos sobre seu uso para cistites e pielonefrites. Não é conhecido o perfil epidemiológico dos uropatógenos nosocomiais do HU-UFSC/EBSERH, dificultando o estabelecimento de terapia empírica nesses casos, utilizando-se somente dos dados da literatura como guia. As alternativas de tratamento mais efetivas foram então analisadas para produzir um fluxo de manejo clínico do paciente, sendo revisado com infectologistas do HU-UFSC/EBSERH. Estabelecer um protocolo que envolva o manejo clínico dos pacientes com ITU, se constantemente atualizado, pode trazer grandes benefícios para o HU-UFSC/EBSERH e para os pacientes com ITU. Mais pesquisas precisam ser realizadas para melhor evidenciar o perfil epidemiológico do Hospital, adequando a terapia empírica indicada conforme a comunidade dos uropatógenos encontrados na Instituição.

Palavras-chave: gerenciamento de antimicrobianos; infecções do trato urinário; protocolo

ABSTRACT

Urinary tract infections (UTIs) are among the most common infections in humans, affecting more women than men. It is estimated that 50% of all women worldwide will get a urinary tract infection at some point in their lives, and about half of these will have a recurrence. In most cases, care takes place in an emergency, where empirical therapy with antimicrobials is prescribed to treat these infections, and with the various treatment options, in addition to the different categorizations within UTIs, knowing which therapeutic follow-up to take can be a challenge. Even more after the context of a pandemic, where there was an increase in microbial resistance characteristics due to the irrational use of these therapeutic resources. For this reason, in UTIs there are opportunities for significant interventions for an antimicrobial stewardship program (ASP), with benefits for both the institution and the patients, preserving antimicrobial activity. One strategy is to implement a UTI management protocol, listing the best empirical treatments according to the epidemiological profile of the institution. Based on an integrative review, it was outlined the best alternatives for the empirical treatment of UTI. The epidemiological findings, although dated, demonstrated that many of the main drugs used for the empirical treatment of UTI are no longer recommended due to the low sensitivity presented by the main uropathogens in the community: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* and *Staphylococcus saprophyticus*. Sulfamethoxazole + trimethoprim and fluoroquinolones are no longer empirically recommended, making the outpatient treatment of pyelonephritis with oral therapy difficult. Nitrofurantoin continues to show low resistance among the main uropathogens, being the antimicrobial of choice for the empirical treatment of cystitis in all population groups without contraindication. Beta-lactams showed considerable resistance and did not have the expected effectiveness, raising questions about their use for cystitis and pyelonephritis. The epidemiological profile of nosocomial uropathogens at the HU-UFSC/EBSERH is not known, making it difficult to establish empirical therapy in these cases, using only data from the literature as a guide. The most effective treatment alternatives were then analyzed to produce a patient clinical management flowchart, which was reviewed with HU-UFSC/EBSERH's infectologists. Establishing a protocol involving the clinical management of patients with UTI, if constantly updated, can bring great benefits to the HU-UFSC/EBSERH and to patients with UTI. More research needs to be carried out to better demonstrate the epidemiological profile of the Hospital, adapting the empirical therapy indicated according to the community of uropathogens found in the Institution.

Keywords: antimicrobial stewardship; urinary tract infection; protocol

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Patogênese das Infecções de Trato Urinário	19
Figura 2 - Principais microrganismos causadores de ITU, por gravidade.	21
Figura 3 - Fontes de Artigos Seleccionados	24
Figura 4 - Algoritmo de tratamento para paciente com ITU não complicada	37
Figura 5 - Principais microrganismos isolados de pacientes atendidos no Hospital Universitário entre 2013-2016 de origem comunitária	46
Figura 6 - Fluxograma de tratamento empírico para infecções do trato urinário baixo e recorrente	57
Figura 7 - Fluxograma de tratamento empírico para infecções do trato urinário alto, indicação de internação	61

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Principais antimicrobianos e sua classificação quanto ao risco fetal e risco na amamentação.	32-33
Quadro 2 - Antimicrobianos usados no tratamento da bacteriúria assintomática.	34
Quadro 3 - Profilaxia via oral para infecções do trato urinário recorrente.	39
Quadro 4 - Indicações de tratamento empírico para ITU complicadas.	42-43
Quadro 5 - Anti-infecciosos sistêmicos normalmente usados para tratamento de ITU, padronizados no HU-UFSC/EBSERH.	44-45
Quadro 6 - Orientação de tratamento empírico para infecções do trato urinário simples.	54
Quadro 7 - Orientação de tratamento empírico para infecções do trato urinário alto, seguimento ambulatorial.	59-60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Percentual de sensibilidade dos principais patógenos Gram negativos isolados de urocultura de pacientes atendidos na emergência do HU-UFSC/EBSERH entre 2011 e 2015.

48

Tabela 2 - Percentual de sensibilidade dos principais patógenos Gram positivos isolados de urocultura de pacientes atendidos na emergência do HU-UFSC/EBSERH entre 2011 e 2015.

49

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

a/e	A exemplo
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATM	Antimicrobiano
BGN	Bacilos gram negativos
CAZ/AVI	Ceftazidima + avibactam
CCIH	Comissão de Controle de Infecções Hospitalares
CDC	Centros para Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos da América (<i>United States Centers for Disease Control and Prevention</i>)
CDI	Infecção por <i>Clostridium difficile</i> (<i>Clostridium difficile Infection</i>)
CFT	Comissão de farmácia e terapêutica
CGP	Cocos gram positivos
DDD	Dose diária definida (<i>defined daily dose</i>)
DOT	Dias de terapia (<i>days of therapy</i>)
EAU	<i>European Association of Urology</i>
EBSERH	Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
ESMID	Sociedade Europeia para Microbiologia e Doenças Infecciosas (<i>European Society for Microbiology and Infectious Diseases</i>)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FQ	Fluorquinolonas
G-6-PD	Glicose-6-fosfato desidrogenase
HU	Hospital Universitário
IM	Intramuscular
ITU	Infecção do trato urinário
IRAS	Infecções relacionadas à assistência à saúde
IST	Infecção sexualmente transmissível
IDSA	Sociedade de Doenças Infecciosas da América (<i>Infectious Disease Society of America</i>)
MDR	Multidroga resistente (<i>multidrug resistant</i>)
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
PGA	Programa de gerenciamento de antimicrobianos

PIP/TAZ	Piperacilina + tazobactam
SMX/TMP	Sulfametoxazol + trimetoprima
SVD	Sonda vesical de demora
TC	Tomografia computadorizada
TSA	Teste de sensibilidade aos antimicrobianos
UFC	Unidades formadoras de colônia
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
UPEC	<i>Escherichia coli</i> uropatogênica (<i>Uropathogenic Escherichia coli</i>)
USG	Ultrassonografia
VO	Via oral
VRE	<i>Enterococcus</i> resistente à vancomicina (<i>vancomycin resistant Enterococcus</i>)
WHO	Organização Mundial da Saúde (<i>World Health Organization</i>)
XDR	Extensivamente resistente (<i>extended drug resistant</i>)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 JUSTIFICATIVA	16
3 REVISÃO DA LITERATURA	17
3.1 CARACTERIZAÇÃO DAS INFECÇÕES DE TRATO URINÁRIO	17
3.2 FISIOPATOLOGIA	18
3.3 EPIDEMIOLOGIA	20
3.4 PROGRAMA DE GERENCIAMENTO DE ANTIMICROBIANOS	22
4 OBJETIVOS	23
4.1 OBJETIVOS GERAIS	23
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
5 METODOLOGIA	24
6 RESULTADOS	26
6.1 A CLÍNICA EM PACIENTES COM ITU	26
6.2 RECOMENDAÇÕES DE TRATAMENTO	30
6.3 A REALIDADE DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO	44
7 DISCUSSÃO	51
7.1 ESTABELECENDO A TERAPIA PARA O HU-UFSC/EBSERH	51
7.2 ESTRATÉGIA DE GERENCIAMENTO PARA O HOSPITAL	62
7.3 LIMITAÇÕES NO DESENVOLVIMENTO DO PROTOCOLO	64
8 CONCLUSÃO	65
REFERÊNCIAS	66
APÊNDICES	73

1 INTRODUÇÃO

As infecções de trato urinário (ITU) são um conjunto de doenças de caráter inflamatório agudo de origem infecciosa, com início de colonização do espaço luminal da uretra, com subsequente ascensão da infecção pelo canal uretral para bexiga, ureteres, podendo chegar aos rins, e apresentar repercussão sistêmica (HOOTON; GUPTA, 2021; MEYRIER; FEKETE, 2022).

As ITUs estão entre as infecções mais incidentes nos seres humanos, sendo extremamente comum o tratamento da mesma com prescrição de terapia empírica de antimicrobianos. Tendo em vista que a prevalência dos agentes etiológicos e perfil de sensibilidade antimicrobiana muda conforme instituição, tempo e região geográfica, tomando em conta também o constante aumento de resistência bacteriana, faz-se necessária a análise dessas variáveis a fim de estabelecer a antibioticoterapia empírica mais racional, eficaz e segura para tratar as infecções que acometem o trato urinário (GUPTA. *et al.*, 2011).

Para melhor preservar a atividade dos anti-infecciosos e evitar a crescente de fenótipos de resistência, principalmente em infecções nosocomiais, a escolha da terapia deve conter uma boa efetividade pelo espectro de cobertura (WHO, 2019).

A elaboração de protocolos para o manejo dessas condições pode ser uma estratégia interessante, quando estruturada a partir de um programa de gerenciamento de antimicrobianos (PGA), já que são ações prioritárias para melhorar o uso de antimicrobianos. Por trazerem uma menor morbidade e mortalidade, assim como uma desaceleração do crescimento de fenótipos multirresistentes, os protocolos são parte essencial de um PGA (BRASIL, 2023).

2 JUSTIFICATIVA

Nas últimas décadas, tem-se observado um crescente aumento do fenótipo de resistência bacteriana a muitas das terapias antes efetivas para o tratamento de infecções (O'NEILL, 2016). As ITUs podem ser causadas por diversos agentes etiológicos e cada um pode apresentar fenótipos de resistência aos antimicrobianos diferenciados em cada localidade, sendo desejado a elaboração de protocolos terapêuticos institucionais para propiciar o uso adequado e seguro dos antimicrobianos (BRASIL, 2006).

Segundo o Plano Diretor Estratégico para 2021-2023 (2020) da EBSEH, O Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago (HU-UFSC/EBSEH) tem uma média de 8.300 atendimentos em emergência por mês, segundo dados da Unidade de Processamento, Monitoramento e Avaliação da Informação Assistencial (2019). O Hospital possui, ainda, 226 leitos ativos e realiza em média, 1.000 internações ao mês (EBSEH, 2020).

Já no Boletim Anual da Unidade de Vigilância em Saúde de 2021, o HU-UFSC/EBSEH reportou um aumento de 338% e 603% na Densidade de Infecção (DI) da UTI Adulto Geral e UTI Adulto COVID-19, respectivamente, comparado ao ano de 2020. Esse aumento pode demonstrar uma possível aceleração da seleção de caracteres de resistência pelo escalonamento das infecções nosocomiais relacionadas a cateter vesical de demora (CVD) pós-pandemia do SARS CoV-2.

Nesse contexto, a elaboração de um protocolo de manejo de infecções do trato urinário, com um guia de consulta rápido de terapia empírica para pacientes atendidos no HU-UFSC/EBSEH será de extrema pertinência para um tratamento mais efetivo, seguro, considerando características tanto no paciente, quanto dos patógenos e do antimicrobiano. Além disso, o guia promoverá redução e maior previsibilidade dos eventos adversos associados aos medicamentos e uma padronização nos procedimentos relacionados à prescrição, administração e monitorização dos antimicrobianos, resguardando aqueles de maior espectro para as infecções mais severas.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 CARACTERIZAÇÃO DAS INFECÇÕES DE TRATO URINÁRIO

As infecções de trato urinário (ITUs) podem ser classificadas, quanto a sintomatologia, em bacteriúria assintomática e infecções sintomáticas, sendo a primeira caracterizada pela presença de urocultura positiva ($\geq 10^5$ UFC/mL) mas sem sintomas. Normalmente não trazem consequências para os pacientes, com exceção de mulheres grávidas, em quem ela pode gerar complicações para o desenvolvimento do feto e também aumentar as chances de ITUs complicadas, e em pacientes eletivos para procedimentos invasivos no trato urinário, onde a bacteriúria pode aumentar o risco de sepse (FEKETE; HOOTON, 2021; GUPTA, 2022a).

As ITUs também podem ser divididas pelo grau de acometimento do aparelho urinário, sendo denominadas infecções de trato baixo àquelas reservadas à altura de uretra e bexiga, comumente chamadas de cistites ou ITUs não complicadas. Em contraste, as infecções de trato alto, ou pielonefrites, caracterizam-se pelo acometimento dos rins, e são consideradas ITUs complicadas. A depender da condição ou comorbidades, o paciente terá uma janela breve de limite clínico para suspeita de infecção complicada ou sistêmica (HOOTON; GUPTA, 2021).

Dividir as infecções urinárias quando à origem do agente infeccioso, seja na comunidade ou no ambiente hospitalar, é pertinente na medida em que a prevalência dos uropatógenos de infecções nosocomiais e comunitárias são distintos, assim como seus fenótipos de resistência, devendo a terapia empírica prescrita estar de acordo com esta prevalência (HOOTON; GUPTA, 2021).

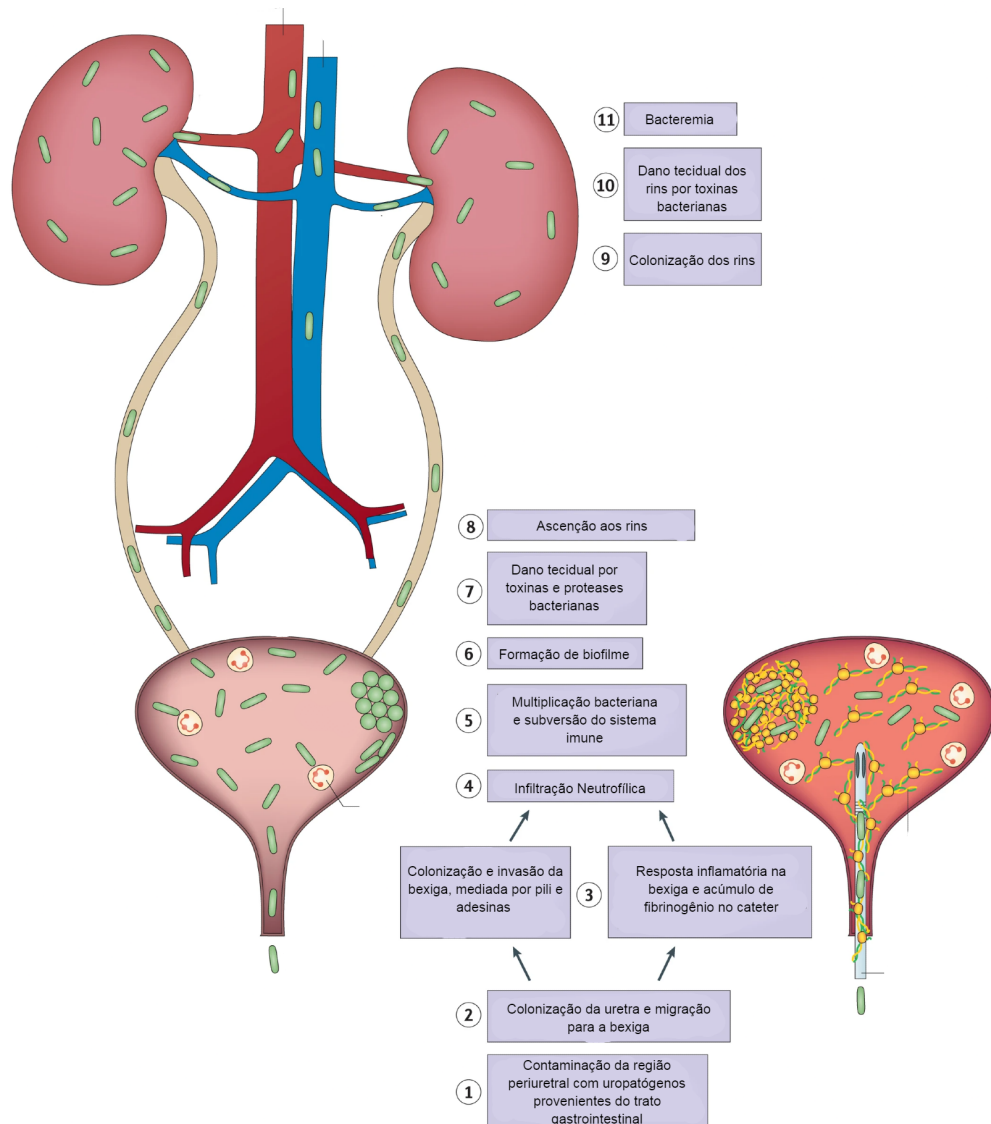
Não é incomum que alguns pacientes apresentem cistite recorrente, que é definida pelo diagnóstico de duas ou mais infecções urinárias num período menor a seis meses, ou três ou mais colonizações com sintomatologia num período menor a 12 meses (MITTAL *et al.*, 2009 apud JUNG; BRUBAKER, 2019). Como as ITUs são muito mais prevalentes em mulheres, é extremamente comum a investigação dos fatores de risco para mulheres na pré-menopausa ou no climatério. Relações íntimas com novos parceiros, algumas medidas contraceptivas como, uso de espermicidas ou diafragma, aumentam o risco de cistite e são comuns em mulheres na pré-menopausa. Mulheres em menopausa possuem maiores riscos de recorrência para ITU,

principalmente pela queda no estrogênio. Outros fatores mais comuns nas mulheres em climatério que complicam a infecção e favorecem recorrência são cistoceles, cirurgias envolvendo o trato urinário, recorrência de infecções urinárias e problemas de esvaziamento completo da bexiga (KODNER; GUPTON, 2010; GUPTA, 2022b).

3.2 FISIOPATOLOGIA

As ITUs comunitárias iniciam com inoculação no canal luminal da uretra por microrganismos uropatogênicos muito presentes na microbiota intestinal, como *E. coli*, entre outras *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella* sp, *P. mirabilis*, *Enterobacter* sp.), além de cocos gram positivos como *Streptococcus* do grupo B, *Enterococcus* sp. e *Staphylococcus saprophyticus* (FLORES-MIRELES *et al.*, 2015; HOOTON; GUPTA, 2021). Para que haja colonização e ascensão para a bexiga e, posteriormente, os ureteres e os rins, as bactérias responsáveis pelas infecções usam de artifícios como pili, flagelos e expressam adesinas que reconhecem receptores do epitélio da bexiga, facilitando a colonização do órgão. As ITUs complicadas envolvem adesão bacteriana ao cateter urinário, em litíases ou em obstruções. Algumas são capazes de produzir biofilmes por interações inter bacterianas nas suas paredes celulares, aumentando a gravidade da doença, por dificultar a chegada dos antimicrobianos ao sítio bacteriano (Figura 1) (FLORES-MIRELES *et al.*, 2015).

Figura 1 - Patogênese das Infecções de Trato Urinário.



Legendas: Em sequência a fisiopatologia das ITUs por cateter (na direita) ou por ascensão pelo lúmen uretral (na esquerda) - 1) Contaminação de região periuretral com uropatógenos provenientes do trato gastrointestinal. 2) Colonização da uretra e migração para a bexiga. 3) NA ESQUERDA - Colonização e invasão da bexiga, mediada por pili e adesinas. NA DIREITA - Resposta inflamatória na bexiga e acúmulo de fibrinogênio no cateter. 4) Infiltração neutrofílica. 5) Multiplicação bacteriana e subversão do sistema imune. 6) Formação de biofilme. 7) Dano tecidual por toxinas e proteases bacterianas. 8) Ascensão aos rins. 9) Colonização dos rins. 10) Dano tecidual dos rins por toxinas bacterianas. 11) Bacteremia

Fonte: Adaptado de FLORES-MIRELES *et al.*, 2015

Segundo Flores-Mireles *et al.*, (2015) os agentes se multiplicam a partir da colonização do epitélio renal, causando dano tecidual e descamação epitelial. Receptores do

sistema imune ativam a resposta quimiotática para migração de leucócitos, com degradação e consequente inflamação da bexiga. Especificamente alguns agentes etiológicos são mais comuns em sondagem, e seu metabolismo forma um ambiente propício para a formação de biofilmes.

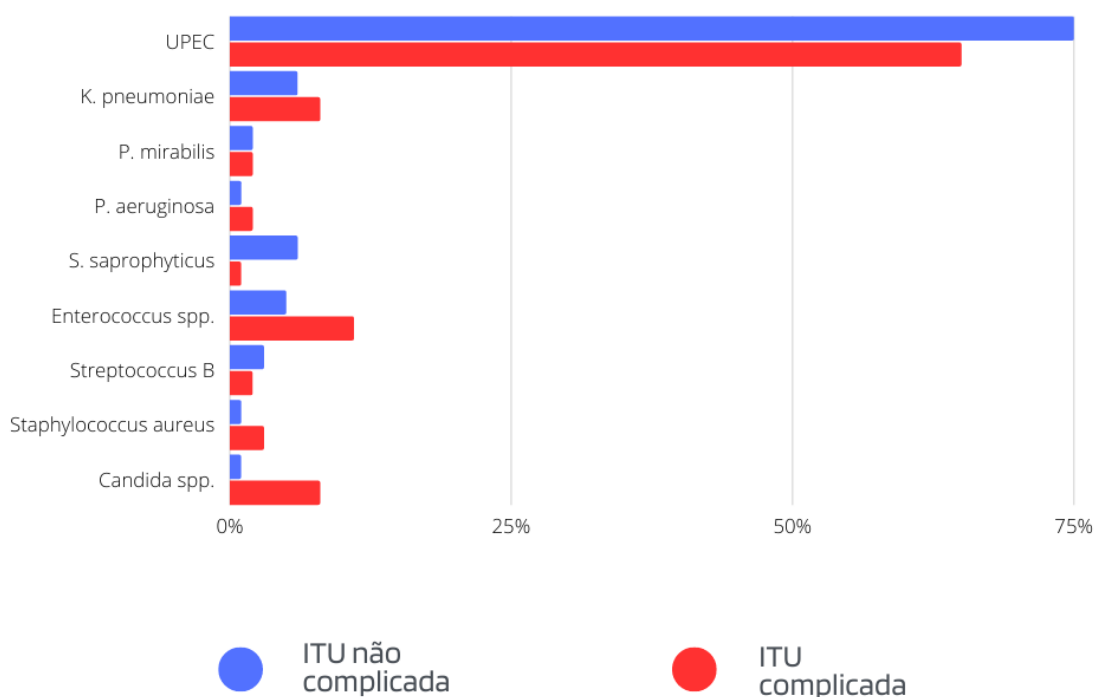
Especialmente a *E. coli* uropatogênica (UPEC) é capaz de adentrar porções mais profundas do urotélio e servir de reservatório (FLORES-MIRELES *et al.*, 2015). Isso pode ser um dos motivos pelos quais esse agente é responsável por grande parte das ITUs complicadas ou não, e também justifica em parte o grande percentual de recorrência em infecções urinárias. Outros motivos fisio-anatômicos que podem envolver recorrência são: má qualidade da microbiota residente do trato urinário; maior concentração de glicose na urina causada pelo diabetes mellitus; obstruções e litíases que facilitam o processo infeccioso da bexiga; imunidade comprometida que dificulta o combate aos patógenos e também favorece a recorrência e às mudanças do epitélio da bexiga causadas pela redução de estrogênio da menopausa (GUPTA *et al.*, 2011; AYDIN *et al.*, 2014; FLORES-MIRELES *et al.*, 2015; HOOTON; GUPTA, 2021; GUPTA, 2022b).

3.3 EPIDEMIOLOGIA

As ITUs são consideradas as infecções mais prevalentes nos seres humanos. Entre 30% (KROB *et al.*, 2016) e 50% (JUNG e BRUBAKER, 2020) de todas as mulheres contraem ITUs em algum momento de suas vidas. Cerca de metade desse grupo, isto é, até 25% das mulheres, apresentam recorrência (JUNG e BRUBAKER, 2020).

De acordo com a figura 2, adaptada de Flores-Mireles *et al.* (2021), as ITUs, sejam complicadas ou não, são causadas na maioria dos casos por bacilos gram negativos (BGNs), em especial o uropatógeno *Escherichia coli*, mas pode ser causado também por cocos gram positivos (CGPs) e leveduras, como a candida. Podemos perceber uma maior associação de candidúria em pacientes complicados, causado pela maior intervenção, normalmente associada à sonda vesical de demora (SVD). Também percebemos uma maior prevalência de infecções por *Enterococcus* spp., associada com pacientes mais idosos, portanto com maiores riscos para complicações urinárias (FLORES-MIRELES *et al.*, 2015; HOOTON; GUPTA, 2021). Flores-Mireles; Hreha e Hunstad (2019) e Foxman (2014) colocam prevalências parecidas, tanto para ITUs complicadas como para as simples.

Figura 2 - Principais microrganismos causadores de ITU, por gravidade.



Legenda: Em azul, Infecções do Trato Urinário não complicada: UPEC (75%), *Klebsiella pneumoniae* (6%), *Proteus mirabilis* (2%) e *Pseudomonas aeruginosa* (1%), *Staphylococcus saprophyticus* (6%), *Enterococcus* spp. (5%), *Streptococcus* do Grupo B (3%) e *Staphylococcus aureus* (1%), *Candida* spp. (1%).

Em vermelho, Infecções do Trato Urinário complicada: UPEC (65%), *K. pneumoniae* (8%), *P. mirabilis* (2%) e *P. aeruginosa* (2%), *Enterococcus* spp. (11%), *Staphylococcus aureus* (3%), *Streptococcus* grupo B (2%) e *Staphylococcus saprophyticus* (menos de 1%), *Candida* spp. (8%).

Fonte: Adaptado de FLORES-MIRELES *et al.*, 2015

Outro fator que deve ser observado é a prevalência de resistência bacteriana. De acordo com Walker *et al.* (2016), a grande maioria das cepas de *E. coli* não são multirresistentes (MDR), isto é, resistentes a 1 antimicrobiano em 3 ou mais classes testadas (HOOTON; GUPTA, 2021). O autor acima relata uma resistência significativa de UPEC ao sulfametoxazol + trimetoprim (SMX/TMP), às fluorquinolonas (FQ) e aos beta-lactâmicos, variando conforme região.

3.4 PROGRAMA DE GERENCIAMENTO DE ANTIMICROBIANOS

Stewardship, de acordo com a OMS (2019) é definido como “*O manejo cuidadoso e responsável de algo confiado a alguém*”, usado assim na área da saúde como uma ferramenta para otimização da terapia antimicrobiana.

Segundo a Diretriz Nacional para Elaboração de PGA em Serviços de Saúde da ANVISA (2023), PGA é um conjunto de ações, embasadas em evidência, para promover a otimização do uso de ATM. A resistência microbiana é uma problemática central numa estratégia de gerenciamento.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (WHO, 2019), existem seis componentes essenciais para a implementação de um PGA em uma instituição. São eles:

- 1) Apoio das lideranças da instituição, com disponibilidade de recursos humanos, financeiros e tecnológicos.
- 2) Definir responsabilidades para os atores do gerenciamento, dentro do time gestor, e do time operacional.
- 3) Programas de educação em saúde dentro da instituição, tanto para pacientes quanto para a equipe, sobre resistência aos ATMe uso correto desses fármacos.
- 4) Ações para melhorar o uso de ATM, como implantação de protocolos de manejo clínico, restrição e vigilância da prescrição, dispensação e administração dos ATM, auditorias no seu uso.
- 5) Monitoramento das intervenções realizadas para avaliar o impacto do PGA no uso dos ATMs e prevalência dos fenótipos de resistência. O acompanhamento de indicadores podem demonstrar pontos a serem melhorados no programa.
- 6) Compartilhar resultados encontrados dentro da instituição para demonstrar a importância do adequamento às medidas estabelecidas pelo PGA, e alertar sobre possíveis desafios para o Hospital.

Essas são estratégias interessantes, que se seguidas, podem trazer inúmeros benefícios aos pacientes. O envolvimento de uma equipe multiprofissional, liderada pelo médico infectologista e/ou farmacêutico clínico especialista em infectologia, tende a propiciar mais segurança para os pacientes, menos gastos para a instituição, menor tempo de hospitalização, que se traduz em menor risco de infecções nosocomiais, menor uso de antimicrobianos, menor risco do desenvolvimento de resistência e complicações. Um trabalho conjunto de toda a comunidade hospitalar em prol da saúde do paciente e do uso racional de antimicrobianos.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Elaborar um protocolo de manejo de ITU em adultos, de acordo com os medicamentos padronizados e a epidemiologia do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago (HU-UFSC/EBSERH).

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar revisão integrativa para reunir evidências mais atuais das alternativas terapêuticas e manejo clínico no tratamento de ITU em adultos;
- Reunir as informações de manejo clínico de infecções do trato urinário conforme modelo de protocolo do HU-UFSC/EBSERH para auxílio na elaboração de um protocolo de manejo clínico de ITU no Hospital;
- Definir o melhor fluxo clínico para pacientes com ITU, levando em conta o perfil epidemiológico encontrado e as alternativas terapêuticas padronizadas e disponíveis no Hospital;
- Buscar e incluir informações sobre ajustes de dose em condições especiais pertinente para a prática clínica.

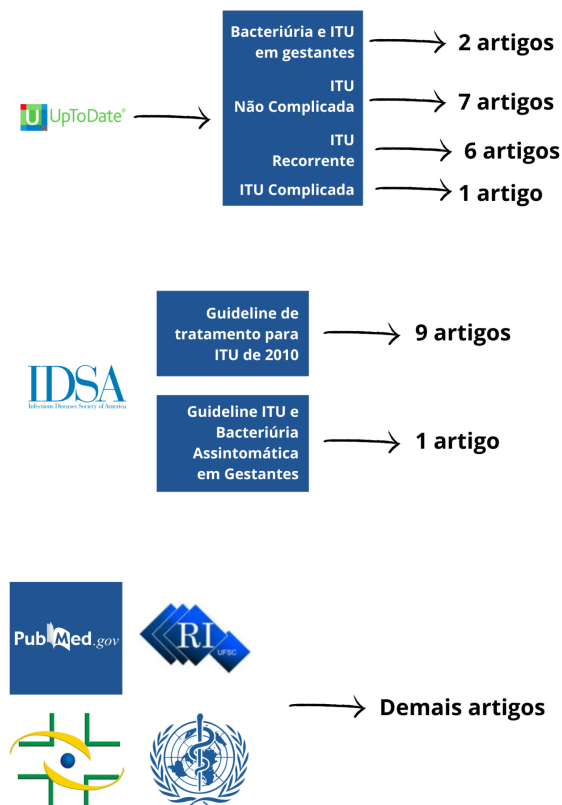
5 METODOLOGIA

Para as busca de informações foi realizada uma revisão integrativa em aplicativos de propósito clínico, sendo eles o UpToDate[®], Micromedex[®] e Sanford Guide to Antimicrobial Therapy[®]. Da base de dados UpToDate[®], foram selecionados cinco tópicos, e destes foram selecionados 16 artigos citados para revisão.

Também foram utilizadas duas *guidelines* de sociedades científicas: *Infectious Disease Society of America (IDSA)*, *European Society for Microbiology and Infectious Diseases (ESMID)*, *European Association of Urology (EAU)*. A *guideline* mais antiga referia a tratamentos de escolha para ITU. Desta, foram selecionados nove artigos para a leitura.

Também, por meio da ferramenta de pesquisa em saúde Pubmed[®], foi realizada uma pesquisa avançada utilizando os termos MeSH “*antimicrobial stewardship*” e/ou “*urinary tract infection*”, selecionando artigos dos últimos cinco anos que tratassem da implementação de um programa de gerenciamento de antimicrobianos para infecções do trato urinário. Outros artigos citados nas bases de dados também foram utilizados para o referido estudo.

Figura 3 - Fontes de Artigos Selecionados.



Legenda: Acima, tópicos retirados do UptoDate®, totalizando 16 artigos. Ao meio, *guidelines* da IDSA, totalizando 10 artigos. Abaixo, demais bases de dados, com o restante das fontes dos artigos.

Fonte: Autor (2023)

As evidências mais atuais foram priorizadas, dando preferência para *guidelines* de sociedades científicas como a IDSA. As orientações foram adaptadas para a realidade do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago (HU-UFSC/EBSERH). Foram pesquisadas monografias esclarecendo a realidade epidemiológica do Hospital, no Repositório Institucional da Biblioteca Universitária da Universidade Federal de Santa Catarina, e selecionado o artigo mais recente que tratava do perfil epidemiológico do hospital, a fim de elaborar o protocolo condizente com a realidade do local.

As alternativas terapêuticas foram trazidas para discussão com um infectologista e a equipe de farmácia clínica da instituição para avaliar as possibilidades de uso empírico. A partir das orientações foi elaborado o protocolo de manejo com o fluxo clínico de pacientes com ITU e bacteriúria assintomática, e levados para dois infectologistas para validação. Alguns critérios para estabelecer as melhores escolhas envolveram efetividade, perfil de resistência encontrado, segurança da terapia. De maneira superficial foram discutidas questões de comodidade posológica e custo para a instituição.

As orientações dadas na validação dos infectologistas foram incluídas no fluxo de manejo clínico dos pacientes com ITU, com quadros simplificados e adicionado de outras informações pertinentes para a prática clínica, baseado nos moldes de protocolo padronizados pela instituição.

6 RESULTADOS

6.1 A CLÍNICA EM PACIENTES COM ITU

Como anteriormente abordado, as ITUs podem ser divididas em sintomáticas ou assintomáticas. As infecções sintomáticas dividem-se em simples ou complicadas, dependendo da clínica do paciente envolvido, as resistências apresentadas pelo microrganismo e o local pelo qual a infecção foi adquirida. O grau de acometimento pode estar reservado à uretra e a bexiga, isto é, cistite ou ITU não complicada; ou pode se estender à nível de rins, sendo chamadas de pielonefrites ou infecções ITU complicadas. Quando o paciente apresenta 2 casos de ITU em menos de seis meses, ou 3 casos de ITU em menos de um ano, classificamos como ITU de recorrência (HOOTON; GUPTA, 2021; GUPTA, 2022b; GUPTA, 2022c).

I. Bacteriúria Assintomática: A bacteriúria assintomática normalmente não é tratada empiricamente, já que não há razão para investigação de infecções na ausência de sintomas clássicos de cistites e/ou pielonefrites. As recomendações da IDSA em sua *Guideline para Prática Clínica e Manejo de Bacteriúria Assintomática* (NICOLLE *et al.*, 2019) eram a triagem e tratamento da bacteriúria assintomática somente em pacientes gestantes, devido ao risco maior de pielonefrites e redução de risco de pré-termo e baixo peso ao nascer; e pacientes que passarão por procedimentos invasivos com grande risco de comprometimento da integridade da mucosa uretral, normalmente pacientes cirúrgicos, a fim de reduzir o risco de bacteremia. É sempre recomendado, caso possível, coleta de urocultura e TSA para guiar o tratamento nessas condições. Em outras condições que favorecem complicações e recorrência de ITU, a IDSA não recomenda a triagem e tratamento, mesmo com evidências de baixa qualidade, já que o uso de antimicrobianos de maneira constante pode gerar eventos adversos significativos, como infecções por *Clostridioides difficile*, além de onerar o sistema de saúde e aumentar a pressão de seleção para genes de resistência bacteriano. Apesar disso, a *Guideline* coloca que em algumas condições, analisando a clínica do paciente, pode haver benefício na triagem e tratamento, principalmente nas condições onde se há pouca evidência (a/e na retirada de sonda vesical e em pacientes transplantados renais com sonda) (NICOLLE *et al.*, 2019).

Em gestantes, não existe um consenso para o período de triagem no pré-natal para essa condição, porém algumas evidências (MCISAAC 2005 apud SMAILL; VAZQUEZ,

2019) demonstraram que urocultura e parciais de urina de jato médio antes das primeiras 20 semanas de gestação podem subestimar mais da metade dos casos de bacteriúria assintomática. Apesar disso, a revisão sistemática da Cochrane coloca que nenhum dos estudos analisados demonstrou adequadamente a melhor hora para início da triagem e nem a frequência da mesma após primeira amostra negativa (SMAILL; VAZQUEZ, 2019). Já a IDSA (NICOLLE et al., 2019) refere que não foram encontradas evidências diretas do benefício de repetição de exames e novo tratamento, caso nova triagem positiva, assim como não existem evidências significativas avaliando os riscos e benefícios de terapia profilática com antimicrobianos para bacteriúria assintomática em gestantes.

II. Infecção do Trato Urinário Não Complicada: As cistites apresentam-se principalmente com quadro de disúria, aumento da urgência e frequência para urinar e dor suprapúbica e ausência de sintomas de infecção sistêmica, como febre, dor de flanco, tremores e redução do estado geral. Na presença de alguns desses sinais levanta-se suspeita de acometimento renal, ou pielonefrite. Devido às características fisiológicas, as infecções de trato baixo, em especial as não complicadas, são raras em homens, geralmente envolvendo fatores favorecedores, por isso devem ser vistas separadamente. Em pacientes idosos, alguns dos sintomas clássicos de cistite podem estar mascarados pela condição do paciente, principalmente quando existe presença de incontinência e noctúria. (HOOTON; GUPTA, 2021).

Segundo Bent et al. (2002), a clínica é bem evidente para confirmação da infecção, sendo que mulheres em pré-menopausa, a presença de um ou mais sintomas clássicos de ITU não complicada indica uma probabilidade de 50% de se tratar dessa condição, e especificamente um aumento sem explicação da frequência urinária somado a disúria, descartando irritação ou corrimento vaginal, aumenta essa probabilidade para mais de 90%. Esse dado demonstra que o diagnóstico, seguido de terapia empírica, descartando o risco de infecção por microrganismo MDR (vide tópico V. abaixo), pode ser feito com grande assertividade, diminuindo os custos para investigação e diminuindo o tempo de resolução para o paciente.

III. Infecção do Trato Urinário Recorrente: A cistite recorrente é definida como duas ou mais infecções em até seis meses, ou três ou mais infecções em menos de um ano; assumindo a resolubilidade entre as infecções. Os sintomas são os mesmos para cistites comuns, e normalmente envolvem alguns fatores do microrganismo, e do hospedeiro. Os fatores mais comuns são: A) Comportamentos de risco, como principal fator as relações

sexuais com novos parceiros, uso de produtos sexuais com espermicidas e diafragma como métodos contraceptivos (HOOTON et al., 1996; FIHN et al. 1996; FIHN et al. 1998); B) Fatores urológicos, principalmente incontinência urinária, presença de cistocele e urina residual após micção (RAZ et al., 2000); C) Predisposições genéticas, como em mulheres com grupo sanguíneo Lewis recessivo e Lewis não-secretor (SHEINFELD et al., 1989 apud GUPTA, 2022b).

Para pacientes com cistite recorrente, Gupta (2022b) comentou a existência da possibilidade de uso de antibioticoprofilaxia, recomendada quando há falha nas medidas não farmacológicas para prevenção de episódios recorrentes, se os benefícios superarem os riscos de resistência e eventos adversos causados pelos medicamentos. A posologia pode ser estabelecida segundo a clínica do paciente, para uso pós coito em jovens com essa associação comportamental-sintomatológica, ou podendo ser de uso contínuo, principalmente em condições fisiológicas de favorecimento das ITUs.

IV. Infecção de Trato Urinário Complicada: Segundo Gupta (2022c), as infecções de trato alto se apresentam com sintomas sistêmicos, como desmaios, febre, calafrio, dor de flanco e costovertebral, fadiga, náusea e vômitos. Por vezes, as pielonefrites se apresentam com sintomas inespecíficos, como em idosos, que os sintomas associados a ITU não são muito comuns, predominando os sinais sistêmicos. Pacientes com lesão de medula e bexiga neurogênica podem apresentar disreflexia autônoma e espasmos. As pielonefrites são consideradas complicadas devido ao risco de bacteremia, choque séptico, falência renal ou até de múltiplos órgãos, se não tratada.

Assim como em infecções não complicadas, as ITUs complicadas também apresentam como sinal muito comum a piúria, portanto, a urinálise pode ajudar a guiar o diagnóstico, assim como a urocultura deve ser realizada em todo o paciente com suspeita de pielonefrite. Em casos de ausência de piúria, com sinais não muito específicos e/ou associação de outros sinais e sintomas, levanta-se suspeita de outras infecções, como em dor cervical em mulheres jovens (suspeita de doença inflamatória pélvica) ou dor perineal ou dor pélvica em homens idosos (suspeita de prostatite) (GUPTA, 2022c).

Segundo Gupta (2022c), quando o paciente dá entrada no hospital com suspeita de pielonefrite, deve-se avaliar a necessidade de internação para cuidados de maior complexidade. Pacientes clinicamente críticos, com suspeita de choque séptico, devem ser internados pelo alto risco de evolução desfavorável. Em geral, pacientes com febre persistente maior que 38,4 °C ou dor constante, com via oral não disponível ou até suspeita de

dificuldade para adesão ao tratamento ambulatorial também são candidatos à internação. Pacientes com suspeita de obstruções ou fatores complicantes de ITU também possuem maior indicação de manejo intra-hospitalar, apesar de nem todo paciente com ITU e fatores complicantes ser considerado crítico, a faixa de manejo ambulatorial costuma ser mais estreita na prática clínica. Fatores complicantes incluem diabetes mellitus, bexiga neurogênica, obstruções ou anormalidades fisiológicas ou anatômicas das vias urinárias. Alguns autores (PÉREZ *et al.*, 2019) também incluem pacientes imunocomprometidos nas indicações para internação hospitalar. Idosos em geral e pacientes com hiperplasia prostática benigna (HPB) também são pacientes candidatos à internação.

V. Avaliação de Risco de Resistência: Se o paciente apresentou uma destas condições nos últimos três meses, categoriza-se o paciente com alto risco de infecção por um microrganismo multirresistente, sendo elas: 1) Recente cultura positiva para BGNs multirresistentes ou *P. aeruginosa* resistente a fluorquinolonas (FQ); 2) Tratamento recente com SMX-TMP, FQ ou beta-lactâmicos de amplo espectro (cefalosporinas de 3ª e 4ª geração, carbapenêmicos); 3) Internação em instituições de saúde, como casas de repouso e hospitais, ou; 4) Fez viagem recente a locais com maior prevalência de bactérias MDR (Espanha, Índia, Israel e México) (HOOTON; GUPTA, 2021; GUPTA, 2022a; GUPTA, 2022c). Seria interessante saber a prevalência do perfil epidemiológico de resistência dos pacientes de outras localidades mais próximas também.

VI. Achados Laboratoriais: Em muitos casos, há fechamento de diagnóstico de ITU somente com o quadro clínico do paciente, porém, quando os sintomas não estão claros, achados laboratoriais podem ser aliados para fins diagnósticos, principalmente na urinálise. O achado mais comum é a piúria, e a ausência desse sinal levanta suspeita de outras morbidades, como exemplo as uretrites. Bacteriúria e hematúria também são achados comuns na urinálise de pacientes com ITUs (WILSON; GAIDO, 2004).

Exames de urocultura e teste de sensibilidade também são essenciais, visando uma alternativa caso haja falha na terapia empírica empregada. As culturas devem, sempre que possível, serem coletadas previamente à primeira dose do antimicrobiano, para que não haja interferências. Exames de imagem como ultrassonografia e tomografia computadorizada também são auxiliares no diagnóstico (GUPTA, 2022c).

Hemoculturas também podem servir de suporte para o seguimento clínico, já que uma cultura positiva pode servir como teste mais específico, evidenciando o microrganismo de importância em uma possível urocultura com contaminação de microbiota residente, ainda

mais quando a mesma se apresenta com um perfil de sensibilidade idêntica a um isolado na cultura de urina (NICOLLE, 2013).

A indicação para exames de imagem é somente recomendada para pacientes com sintomas persistentes com mais de 48 a 72 horas de tratamento apropriado com antimicrobianos, pacientes com queda do estado geral ou pacientes com suspeita de obstruções urinárias (HOOTON; GUPTA, 2021; GUPTA, 2022c).

Tomografia computadorizada (TC) de pelve e abdômen é normalmente o exame de escolha para detectar anormalidades e fatores complicantes da pielonefrite, como infecções formadoras de gás, hemorragias, abscessos e obstruções (KAWASHIMA; LEROY, 2003). TCs com uso de contraste são usados para demonstrar alterações na perfusão renal (GUPTA; 2022c).

Ultrassonografia (USG) é apropriado para pacientes que precisam evitar exposição à radiação ionizante, como gestantes, principalmente nos primeiros três meses de gestação (CUNNINGHAM *et al.*, 2014 apud GUPTA, 2022c; ACOG, 2017).

6.2 RECOMENDAÇÕES DE TRATAMENTO

Como mencionado anteriormente, os microrganismos mais comuns causadores de ITU são *Enterobacterales*, com destaque para *E.coli*, além de alguns CGP, como o *S. saprophyticus*. Empiricamente, alguns antibióticos são mais utilizados pela cobertura e previsibilidade dos microrganismos. De medicamentos disponíveis no Brasil, temos o grupo de penicilinas normalmente com inibidores, cefalosporinas de curto e amplo espectro, carbapenêmicos, aminoglicosídeos, sulfonamidas, FQ, além de outros agentes com boa atuação urinária como fosfomicina e nitrofurantoína (GUPTA *et al.*, 2010).

I. Tratamento Durante a Gestação e o Puerpério: Na população gestante e lactante, deve-se tomar maior cuidado pois há riscos no uso de medicamentos na gravidez. Os riscos são classificados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) de acordo com o potencial risco ao feto (baseado na caracterização da *Food and Drug Administration*, (FDA)), em 5 categorias: “A”, “B”, “C”, “D”, “X”; crescente pela evidência de risco potencial ao feto (ANVISA, 2010). Para uso durante o aleitamento materno, a ANVISA classifica os medicamentos em “uso compatível”, “uso criterioso” e “uso contraindicado” durante a lactação (ANVISA, 2010).

De maneira geral, uma das classes mais prescritas para gestantes são as penicilinas. Um estudo clínico monitorou 7171 mulheres expostas à amoxicilina em algum momento da gravidez e não houveram evidências de efeito teratogênico (HELNONEN *et al.*, 1977). As cefalosporinas são também uma alternativa beta-lactâmica às penicilinas, sendo bem comum o uso de cefalexina, com alguns estudos demonstrando um bom perfil de segurança (CZEIZEL *et al.*, 2001a; GARBIS; VAN TONNINGEN; REUVERS, 2007). Outros beta-lactâmicos também são indicados, sendo quase todos da classe “B” da FDA, com exceção do meropenem e imipenem + cilastatina, que caem na classe “C”, sendo menos indicados (BRASIL, 2010). Os principais beta-lactâmicos são classificados como “uso compatível” durante a lactação, com exceção do meropenem e do imipenem + cilastatina, já que possivelmente ultrapassam para o leite materno (ANVISA, 2010).

As FQ são pouco menos indicadas que beta-lactâmicos devido a alguns relatos na literatura envolvendo artropatia em estudos com animais (INHGAM *et al.* 1977), sendo classificados como risco “C” ao feto pela FDA (MYLONAS, 2010). Em especial, a ANVISA classifica o ciprofloxacino como risco “D” se usado no primeiro mês da gestação (ANVISA, 2010). Apesar de alguns estudos em humanos explorarem o uso clínico e não demonstrarem aumento de risco de malformações significativas, o uso de FQ não é tratado com mais cautela devido ao aumento dos caracteres de resistência das bactérias para essa classe, além do maior custo de tratamento (LEE *et al.*, 2008). As FQ mais utilizadas durante a lactação são classificadas como “uso criterioso” pela ANVISA, pelo risco de colite pseudomembranosa. Normalmente o pico plasmático no leite varia entre uma a cinco horas, com risco, do menor para o maior, para levofloxacino, norfloxacino, ciprofloxacino e ofloxacino (ANVISA, 2010).

Os aminoglicosídeos são antimicrobianos mais utilizados em casos de pielonefrites, pela reduzida resistência bacteriana, porém, por serem nefrotóxicos e ototóxicos, seu uso é evitado durante a gestação (DUARTE *et al.*, 2008). Na amamentação, tanto a gentamicina quanto a amicacina são consideradas de “uso compatível” (ANVISA, 2010).

As sulfonamidas são muito utilizadas em ITU na população de maneira geral. O trimetoprim, por ser análogo de ácido fólico, há maior preocupação com o seu uso na gravidez, e apesar de não ter apresentado riscos sérios de teratogenicidade (CPS, 2007), seu uso é evitado em gestantes, principalmente no primeiro trimestre (LEE *et al.*, 2008). Já o sulfametoxazol pode ultrapassar a barreira placentária e, teoricamente, persistir no organismo do recém nascido, se administrado ao final da gestação, podendo causar aumento da bilirrubina direta por mecanismo competitivo. Apesar do risco teórico, não houve ainda

relatos significativos para demonstrar esse mecanismo, porém, não se recomenda o uso de sulfametoxazol após a 32ª semana de gestação (LEE *et al.*, 2008). Portanto, o SMX/TMP, deve ser evitado durante os primeiros três meses e após a 32ª semana de gestação, estando na classe “C/D” para risco fetal da FDA. Para amamentação, é classificado como “uso contraindicado”, devendo ser evitado em menores de um mês de vida, em deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G-6-PD) (ANVISA, 2010).

A nitrofurantoína também é tratamento base para ITU na população de maneira geral, com alguns estudos não observando aumento significativo de malformações (HAILEY *et al.*, 1983; CZEIZEL *et al.*, 2001b; BRIGGS; FREEMAN; YAFFE, 2005), teoricamente, o nitrofurano pode causar anemia hemolítica em fetos, principalmente aqueles com deficiência da enzima G-6-PD, apesar de serem muito raros (LEE *et al.*, 2008). Na amamentação, apesar de ser classificada como “uso compatível”, só é incluída para crianças a termo. Para pré-termos, menores de um mês, ou crianças com deficiência de G-6-PD, ou apresentando hiperbilirrubinemia, o uso deve ser criterioso (ANVISA, 2010).

A fosfomicina, por ser um fármaco mais recente, não possui muitos dados de segurança durante a gravidez e a lactação, porém, alguns estudos iniciais não demonstraram significativo efeito teratogênico do antimicrobiano (BENEVENT *et al.*, 2023). A excreção da fosfomicina pelo leite materno é baixa, portanto seu uso pode ser feito durante a amamentação, após dose única do antimicrobiano (MONURIL, 2022).

Quadro 1 - Principais antimicrobianos e sua classificação quanto ao risco fetal e risco na amamentação.

(continua)

	Risco para o feto	Uso na lactação
Amicacina	C/D	Compatível
Amoxicilina + clavulanato	B	Criterioso
Benzilpenicilina benzatina	B	Compatível
Cefaclor	B	Criterioso
Cefadroxila	B	Criterioso
Cefalexina	B	Criterioso
Cefazolina	B	Compatível

Quadro 1 - Principais antimicrobianos e sua classificação quanto ao risco fetal e risco na amamentação.

(conclusão)

	Risco para o feto	Uso na lactação
Cefepima	B	Compatível
Cefpodoxima	B	Compatível
Ceftriaxona	B	Compatível
Ciprofloxacino	C/D	Contraindicado
Ertapenem	-	-
Fosfomicina	B	Crítico
Gentamicina	D	Compatível
Imipenem + cilastatina	C	Crítico
Levofloxacino	C	Crítico
Linezolida	C	Contraindicado
Meropenem	C	Crítico
Nitrofurantoína	B	Crítico
Norfloxacino	C	Crítico
Piperacilina + tazobactam	C	Crítico
SMX/TMP	C	Contraindicado
Vancomicina	B	Crítico

Legenda: “SMX/TMP” = Sulfametoxazol + Trimetoprim; “-” = não classificado.

Fonte: RDC ANVISA Nº 60, de 17 de dezembro de 2010.

II. Bacteriúria Assintomática: Como visto anteriormente, o tratamento de bacteriúria assintomática só é recomendado para pacientes gestantes e outros pacientes que estão sujeitos a procedimentos urológicos invasivos. O tratamento deve ser adaptado para o microrganismo identificado pela cultura (GUPTA, 2022a). A menor duração de tratamento é desejado em gestantes para diminuir a exposição do feto a antimicrobianos (GUPTA, 2022a), porém, alguns estudos mostraram uma menor depuração bacteriana em regimes de dose única

(WIDMER *et al.*, 2015), com exceção da fosfomicina, que possui uma eficácia para tratamento de bacteriúria em torno de 77% a 94% (REEVES 1992 *apud* GUPTA 2022a).

Quadro 2 - Antimicrobianos usados no tratamento da bacteriúria assintomática.

Antimicrobiano	Posologia	Duração	Segurança na gestação
Amoxicilina + Clavulanato	625 mg, 6/6h VO OU 1000 mg, 12/12h VO	5-7 dias	-
Cefalexina	250 OU 500 mg 6/6h VO	5-7 dias	-
Nitrofurantoína (monoidratada/ macrocristais)	100 mg, 12/12h VO	5-7 dias	Não recomendado no 1º trimestre
Fosfomicina	3 g, 1 dose VO	Dose única	Poucos dados sobre segurança em gestantes
SMX/TMP	960 mg, 12/12h VO	3 dias	Não recomendado no 1º trimestre e antes do parto

Legendas: SMX/TMP = sulfametoxazol + trimetoprim; VO = via oral.

Fonte: Adaptado de GUPTA (2022a);

III. Infecção do Trato Urinário Não Complicada: Segundo Hooton e Gupta (2021), quando se depara com um paciente com sintomas de ITU, descartando os sinais e sintomas de infecção sistêmica, é recomendado avaliar o risco de infecção por Gram negativos MDR. Como visto anteriormente (tópico 5.1, item V), somente um fator de risco já justifica o raciocínio de tratamento para antimicrobianos com menor índice de resistência, sendo eles, fosfomicina e nitrofurantoína. Caso o paciente tenha critérios de contraindicação ao uso de ambos os antimicrobianos (por possível resistência ou por intolerância aos componentes do medicamento), é recomendado adiar o tratamento até o resultado da urocultura, para que se faça escolha do melhor antimicrobiano. Adiar o tratamento se mostrou uma alternativa segura para mulheres hígdas, mas se houver o risco de evolução para infecções sistêmicas, pode-se utilizar a fosfomicina ou nitrofurantoína, se não houver intolerância. Outra alternativa é escalonar para regime parenteral normalmente usado para ITU complicadas até resultado da cultura.

Caso não haja risco de infecção por Gram negativos MDR, a primeira linha de tratamento recomendada é com nitrofurantoína, SMX/TMP ou fosfomicina (HOOTON; GUPTA, 2021). Entre os antimicrobianos de primeira linha para tratamento de ITU simples com baixo risco de microrganismos multirresistentes, a nitrofurantoína se destaca por sua segurança, efetividade e baixo custo, além do baixo índice de resistência, que não é observado em SMX/TMP, antes o principal antimicrobiano para tratamento de cistites, segundo a IDSA (GUPTA *et al.* 2010). A nitrofurantoína possui apresentação em macrocristais, com posologia de quatro vezes ao dia; e monoidratada. A formulação combinada das duas permite uma posologia de duas vezes ao dia.

Para SMX/TMP, quando a resistência local excede 20%, não é mais recomendado o seu uso empiricamente (RAZ *et al.*, 2002). Um estudo clínico comparativo entre SMX/TMP (três dias) e nitrofurantoína (cinco dias), incluindo pacientes com ITU não complicada e não excluindo isolados resistentes demonstrou superioridade da última em cura clínica e cura microbiológica (GUPTA *et al.*, 2007).

Estudos posteriores demonstraram bom perfil de segurança da fosfomicina, apesar da menor eficácia (GUPTA *et al.* 2010). Por se tratar de um antimicrobiano mais caro, e não padronizado na RENAME ou na REMUME de Florianópolis, podem haver problemas de aquisição para o paciente. Normalmente os estudos de eficácia da fosfomicina tem como amostragem somente mulheres jovens sem comorbidades, pré menopausa, mas na prática clínica, observa-se doses em dias intermitentes (a cada segundo ou terceiro dia) (SANFORD®).

Quando o uso dos antimicrobianos de primeira linha não é recomendado, isto é, quando há isolado anterior com conhecida resistência, por intolerância aos componentes desses medicamentos, ou até por indisponibilidade de aquisição ou dispensação, temos como alternativa os beta-lactâmicos de curto espectro e FQ (GUPTA *et al.*, 2010).

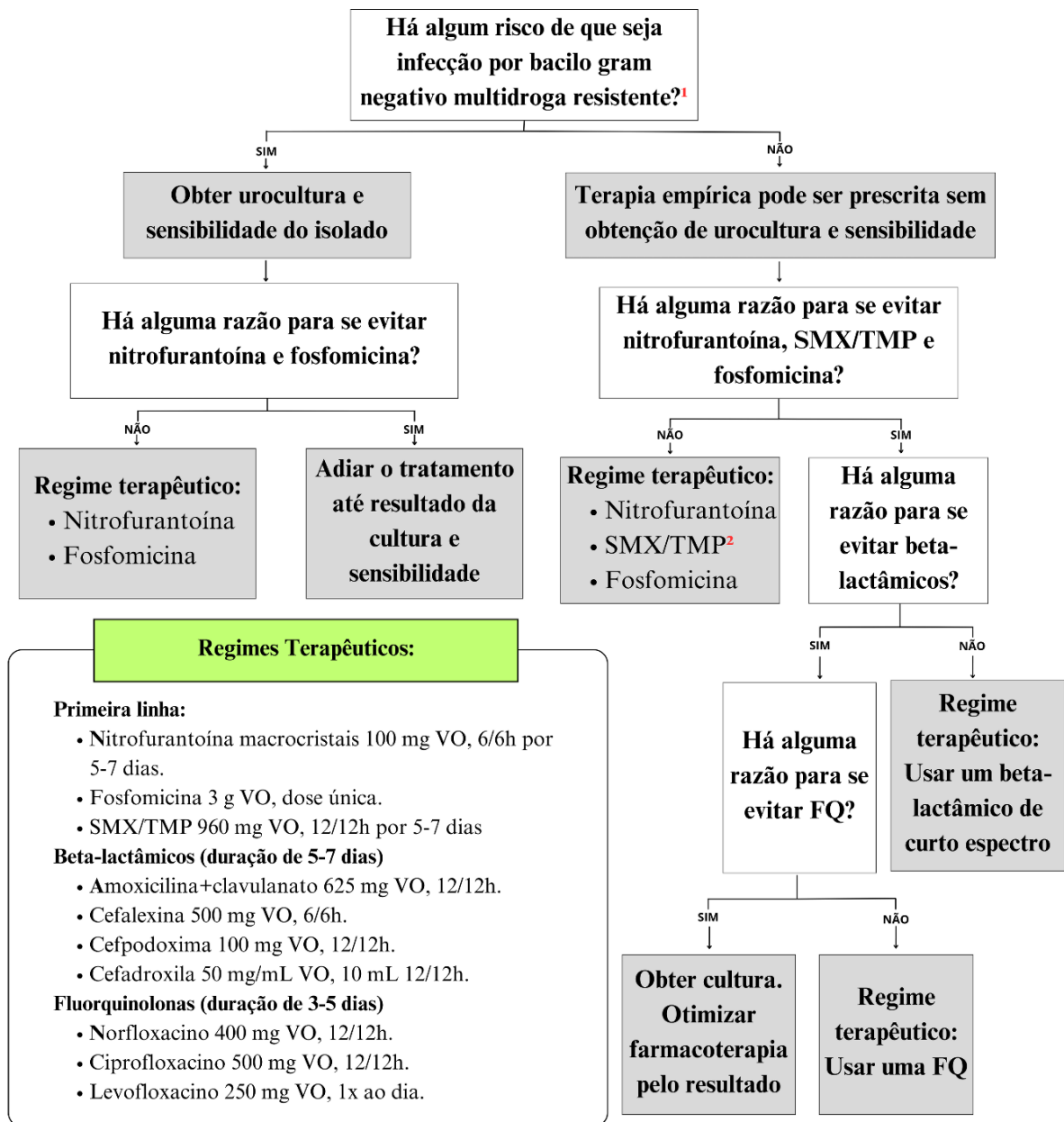
Apesar do crescimento de resistência, a eficácia do tratamento com ciprofloxacino é comparável com aquelas das sulfas, em regime de três dias (IRAVANI *et al.* 1999 apud GUPTA *et al.*, 2010). Uma pesquisa menor evidenciou equivalência de norfloxacino em três dias quando comparado com dose única de ciprofloxacino (PIMENTEL *et al.*, 2013). Ofloxacino foi estudado em conjunto com esparfloxacino e obteve sucesso clínico de 94,7% e remissão bacteriológica de 97,1% (HENRY *et al.*, 1998). Apesar do bom perfil de eficácia, há uma preocupação com o crescimento da resistência de FQ, já que é uma das únicas classes com via oral disponível para tratamento de ITU complicada, por isso, normalmente seu uso é

reservado somente se todas as outras alternativas não possam ser utilizadas (GUPTA *et al.* 2010).

Beta-lactâmicos também são alternativas eficazes para o tratamentos de ITUs. Por serem uma das classes mais utilizadas de anti-infecciosos, espera-se maior prevalência de genes de resistência. Tanto que amoxicilina e ampicilina não são mais alternativas com boa eficácia para uso em tratamento empírico, como demonstrado ainda em 1999 pela *guideline* da IDSA (WARREN *et al.*, 1999). Porém, amoxicilina + clavulanato, assim como as cefalosporinas cefaclor, cefpodoxima são recomendadas como tratamento empírico para infecções de trato baixo (LEIGH *et al.*, 2000; HOOTON *et al.*, 2005). Cefdinir, apesar de muito utilizado na pediatria, é associado ao risco de infecção por *Clostridium difficile* (CDI), além de um perfil de sensibilidade menor entre os uropatógenos (CARDINALE *et al.*, 2022). Apesar de apresentarem uma taxa de cura menor que FQ, em muitos estudos revisados pela *guideline* da IDSA de 2010 (GUPTA *et al.*, 2010), muito provavelmente pela emergência de genes de produção de beta-lactamases de espectro estendido (ESBL) (PATERSON, 2004). Seu perfil de segurança com maiores eventos adversos que os antimicrobianos de primeira linha também colocaram os beta-lactâmicos como alternativas de menor interesse que a primeira linha de tratamento (GUPTA *et al.*, 2010).

Então, o fluxo de tratamento empírico para baixo risco de resistência bacteriana inicia com os antimicrobianos de primeira linha, se não for recomendado, sugere-se beta-lactâmicos de curto espectro e, em último recurso, às FQ (Figura 3).

Figura 4 - Algoritmo de tratamento para paciente com ITU não complicada



1 - Risco alto quando um desses fatores presentes em menos de três meses: A) Presença de isolado anterior de *P. aeruginosa* resistente a FQ ou *Enterobacteriales* ESBL; B) Viagem a locais com alta prevalência de BGN MDR. C) Internação em hospital ou instituição de longa permanência. D) Uso de ATMs de amplo espectro (SMX/TMP, FQ, cefalosporinas de 3^a e 4^a geração ou carbapenêmicos).

2 - Se a resistência ao SMX/TMP for maior que 20%, não é recomendado o seu uso de maneira empírica.

Legenda: SMX/TMP = Sulfametoxazol + Trimetoprim; FQ = Fluorquinolonas; VO = via oral; ESBL = beta-lactamases de espectro estendido; BGN = bacilo Gram negativo; MDR = multidroga resistente; ATM = antimicrobiano

Fonte: Adaptado de HOOTON; GUPTA (2021).

IV. Infecções do Trato Urinário de Recorrência: O manejo de ITU de recorrência normalmente envolve mudanças comportamentais com resultados positivos, antes do uso de antibioticoprofilaxia (GUPTA, 2022b). De maneira geral, o aumento de ingestão de líquidos (alvo de dois a três litros por dia), com aumento intencional da frequência urinária, reduziu em 50% a recorrência em um estudo randomizado com 140 mulheres em idade fértil que ingeriam menos de 1,5L de água por dia (HOOTON *et al.*, 2018).

Para mulheres em idade fértil, a recorrência pode estar ligada a fatores da vida sexual, como discutido anteriormente. Substituição do método contraceptivo com espermicidas é uma estratégia interessante para reduzir a recorrência de ITUs (GUPTA, 2022b).

Segundo Gupta (2022b), para mulheres na menopausa com cistite recorrente, terapia hormonal com estrógenos via vaginal (anel, supositório ou creme) é uma estratégia com eventos adversos leves, mas deve ser avaliada por ginecologista devido ao risco de neoplasias relacionada aos hormônios sexuais. Alguns pequenos estudos demonstraram uma redução entre 25% ao ano (95%IC 13%-50%) (RAZ; STAMM, 1993) até 29% do risco de desenvolver cistite em 36 semanas (ERIKSEN, 1999).

Outras medidas não farmacológicas menos estudadas e/ou sem evidência de benefício podem ser orientadas quando há pouco ou nenhum evento negativo associado. São elas: micção após o coito; precauções de higiene após eliminações intestinais (limpando na direção oposta da vulva); evitar uso de roupas íntimas com baixa respirabilidade ou muito apertadas; evitar jatos d' água diretamente na vagina, uso de D-manose como inibidor de adesão bacteriana e uso de concentrados de suco de cranberry (HOOTON, 2012). Uso de antisépticos e probióticos para microbiota vaginal apresentaram poucas evidências, e as mesmas são contraditórias. A exemplo, um estudo avaliando uso de metenamina demonstrou aumento da incidência comparado a placebo (HARDING *et al.*, 2022).

Segundo Gupta (2022b), profilaxia antimicrobiana é normalmente reservada a pacientes que tentaram diversas medidas não farmacológicas para redução de recorrência, e ainda queixam-se de eventos frequentes. Apesar de ter grande potencial de redução de recorrências, possui reações adversas associadas, como aquelas comuns ao uso contínuo desses medicamentos, assim como seleção de resistência, mudança de microbiota residente e CDI. Para evitar uso contínuo, se recorrência estiver ligada com as relações sexuais, pode ser realizada a profilaxia pós coito, evitando uso contínuo. Normalmente a dose profilática é

menor que aquela administrada para tratamento de ITU. No evento de uma nova recorrência de cistite, o tratamento deve seguir a lógica clínica mostrada acima (Figura 3)

Quadro 3 - Profilaxia via oral para infecções do trato urinário recorrente.

Antimicrobiano	Posologia Profilática Contínua	Posologia Profilática Pós-Coito ¹
Nitrofurantoína	50 mg OU 100 mg, 1x ao dia	50 mg OU 100 mg
SMX/TMP	240 mg, 3x na semana OU 1x ao dia	240 mg OU 480 mg
Cefalexina	125 mg OU 250 mg, 1x ao dia	250 mg
Fosfomicina	3 g a cada 7-10 dias ²	-

1 - Dose única logo após a relação sexual

2 - Dados sobre a posologia da fosfomicina são incertos. Existe hipótese de maior duração com antimicrobiano com níveis séricos detectáveis com menores intervalos (três a quatro dias) entre dose.

Legendas: A escolha do antimicrobiano deve ser guiada pelos resultados de culturas anteriores, histórico de alergias e intolerâncias e potenciais interações medicamentosas. Se possível, é sempre orientado escolher entre nitrofurantoína ou SMX/TMP.

SMX/TMP = sulfametoxazol + trimetoprima

Fonte: Adaptado de GUPTA 2022b

IV. Infecção do Trato Urinário Complicada: Como comentado anteriormente, quando há suspeita de infecção complicada, ou pielonefrite, deve-se obter cultura e avaliar o paciente quanto a necessidade de internação e criticidade de sua infecção. Normalmente o tratamento de pielonefrites é mais prolongado comparado ao de cistites, e algumas opções parenterais não pensadas para ITU simples são pensadas (GUPTA *et al.*, 2010; GUPTA, 2022c).

Tanto a fosfomicina quanto a nitrofurantoína não possuem perfusão renal, portanto não são usadas na prática clínica para tratamento de pielonefrites. Neste caso, as FQ são a primeira alternativa para os casos ambulatoriais, tanto por via oral como com o início de dose parenteral. SMX/TMP também é uma alternativa com boa perfusão, e pode ser utilizada como alternativa às FQ, principalmente em pacientes idosos, onde há preocupação do uso dessa classe. Os beta-lactâmicos orais também podem ser utilizados, apesar de obterem menor efetividade, sendo utilizados quando as alternativas acima não são recomendadas.

Beta-lactâmicos parenterais e aminoglicosídeos também são alternativas, nos casos mais graves.

Pacientes sem fatores complicantes, com via oral disponível e baixo risco para infecção por Gram negativos MDR podem ser tratados ambulatorialmente, com esquema de FQ via oral como ciprofloxacino (500 mg VO, 12/12h) ou levofloxacino (750 mg VO, 1x ao dia), desde que a resistência local a essa classe não exceda 10% (PETERSON *et al.*, 2008). Também pode ser utilizado uma dose inicial de fluorquinolona parenteral, seguido de tratamento com a mesma classe via oral por cinco a sete dias. Caso a resistência local dos uropatógenos para FQ seja maior que 10%, a dose parenteral dessa classe deve ser substituída por outros agentes de longa duração, como uma dose plena de 24 horas de um aminoglicosídeo (gentamicina com maior cobertura para Gram positivos que tobramicina e amicacina, segundo Sanford®) ou ceftriaxona 1 a 2 g. Uma dose de ertapenem (1 g IV ou IM) também é citada como uma boa alternativa para antimicrobiano parenteral de longa duração, caso haja impossibilidade de uso de ceftriaxona ou aminoglicosídeos (GUPTA *et al.* 2010). Dose única de amicacina para tratamento de ITU não consta no UpToDate®, porém, Drugs®, Micromedex®, Sanford® trazem uma dose máxima diária de 15 mg/kg. Especialmente o Drugs® e o Sanford® trazem essa dose dividida em duas ou três administrações, em quantidades e intervalos iguais. O Sanford® também indica essa dose em uma única administração.

Pacientes ambulatoriais também podem ser tratados com SMX/TMP, por 10 a 14 dias, caso o patógeno seja sensível. Caso não se saiba a sensibilidade, é indicado iniciar com uma dose de antimicrobiano parenteral de longa duração (GUPTA *et al.* 2010). **Algumas evidências indicam superioridade do regime com FQ. Em estudo randomizado de mulheres com pielonefrite, foi observado maior taxa de cura clínica e microbiológica no grupo tratado com FQ — uma dose de ciprofloxacino IV 400 mg a critério médico, seguido de 5–7 dias de ciprofloxacino VO — quando comparado com o grupo de SMX/TMP — uma dose de ceftriaxona 1g IV a critério médico, seguido de 10–14 dias de SMX/TMP 960 mg VO. (TALAN *et al.*, 2000). Apesar de pouca evidência em um curso menor de SMX/TMP de cinco a sete dias para pielonefrites, um estudo randomizado demonstrou não inferioridade no curso de sete dias de FQ comparado à SMX/TMP, envolvendo homens sem febre e com ITU (DREKONJA *et al.*, 2021).**

Beta-lactâmicos orais, como usados em ITU não complicada são menos efetivos para pielonefrites, necessitando de uma dose inicial de antimicrobiano parenteral de longa duração, em regime de 10 a 14 dias (GUPTA *et al.* 2010). Pelo seu perfil de segurança, normalmente é pensado como uma alternativa para gestantes e idosos, com restrições às FQ.

Quando há alto risco de infecção por Gram negativos MDR para pacientes ambulatoriais, o regime de antimicrobiano inicial de longa duração indicado é o ertapenem (1 g IV ou IM, 1x ao dia), seguido de regime com FQ oral, somente se não houver isolado anterior resistente a essa classe. Caso haja resistência, ou se o uso de FQ não for indicado, recomenda-se manter ertapenem via parenteral até resultado da cultura (GUPTA, 2022c).

Segundo Gupta *et al.* (2010), quando existe uma indicação para hospitalização, deve-se iniciar com um ATM intravenoso, como FQ e aminoglicosídeos, associado ou não à ampicilina. Outra alternativa é usar uma penicilina ou cefalosporina de espectro estendido, com ou sem um aminoglicosídeo. Outra alternativa possível é o uso de carbapenêmicos. A preferência do regime antimicrobiano, como em todos os casos, deve levar em conta o perfil epidemiológico do hospital, as limitações do paciente e a disponibilidade do fármaco. São pacientes com limitação de uso de aminoglicosídeos idosos, gestantes, pessoas com intolerância ou alergia à classe, com transtorno neurológico ou insuficiência renal.

Já Gupta (2022c) traz alternativas como piperacilina + tazobactam (PIP/TAZ) (4,5 g IV, 6/6h), cefepime (2 g IV, 12/12h) ou imipenem (500 mg IV, 6/6h), meropenem (1 g IV, 8/8h). PIP/TAZ pode ainda ser administrado em posologia três vezes ao dia, se em infusão prolongada. De maneira geral, se maior risco de MDR, deve-se evitar ceftriaxona, sendo PIP/TAZ e cefepime opções interessantes que cobrem *Pseudomonas*. Quando há suspeita de microrganismo produtor de ESBL, é recomendado evitar cefepime, e optar por carbapenêmicos. Se em isolados anteriores, houve presença de MRSA ou *Enterococcus* spp. resistente, associa-se vancomicina (15-20 mg/kg IV, de 6/6h à 12/12h), ou se suspeita de Enterococo Resistente a Vancomicina (VRE), opta-se por linezolida (600 mg, 12/12h) ou daptomicina (6-8 mg/kg, 1x ao dia). Outra opção para cobertura de *Pseudomonas* é a ceftazidima (2 g IV, 8/8h), com menor cobertura para *Enterococcus* e *Staphylococcus* (Segundo o Sanford®).

Em pacientes em choque séptico, sem melhora com terapia antimicrobiana vigente, ou com queda da função renal ou da diurese, é sugerido usar um regime de amplo espectro, com cobertura para *Pseudomonas* e ESBL, associado à cobertura para *Staphylococcus aureus* MRSA (GUPTA, 2022c). Segundo Gupta (2022c): “O racional para tão ampla cobertura é

justificada pelos desfechos negativos se falha da terapia empírica e pela crescente em microrganismos multirresistentes, mesmo em infecções de comunidade”. Opções como imipenem (500 mg IV, 6/6h) ou meropenem (1 g IV, 8/8h) associado com vancomicina (15-20 mg/kg/dose), podendo a última ser substituída por daptomicina (6-8 mg/kg, 1x ao dia) ou linezolida (600 mg, 12/12h) (GUPTA, 2022c). É recomendado também exame de imagem a fim de investigar fatores complicantes e obstruções em pacientes críticos, que por vezes necessitam de intervenções (GUPTA, 2022c). O Sanford também traz estas alternativas para alto risco para bactérias MDR: Ertapenem (se não houver suspeita de pseudomonas) ou meropenem, além de ceftazidima + avibactam (CAZ/AVI) (2,5 g, IV 8/8h), piperacilina + tazobactam (PIP/TAZ) (4,5 g IV, 6/6h), ou cefepime (1 g a 2 g, 12/12h) (ZUCCOTTI, 2012).

Quadro 4 - Indicações de tratamento empírico para ITU complicadas.

(continua)

	Risco MDR ¹	FQ Possível ²	Tratamento empírico
Paciente Crítico	N/E	N/E	Imipenem (500 mg IV, 6/6h); OU Meropenem (1 g IV, 8/8h), ASSOCIADO ³ Vancomicina (15-20 mg/kg IV, de 8/8h a 12/12h) OU Daptomicina (6-8 mg/kg, 1x ao dia) OU Linezolida (600 mg, 12/12h).
Internação	Alto	N/E	PIP/TAZ (4,5 g IV, 6/6h) OU Cefepime (2 g IV, 12/12h). <u>Se isolado recente ESBL+</u> SUBSTITUIR POR Imipenem (500 mg IV, 6/6h) OU Meropenem (1 g IV, 8/8h). <u>Se suspeita de MRSA ou Enterococcus spp. resistente:</u> ⁴ ASSOCIAR Vancomicina (15-20 mg/kg, de 8/8h à 12/12h). <u>Se suspeita de VRE:</u> ⁴ SUBSTITUIR VANCOMICINA POR Daptomicina (6-8 mg/kg, 1x ao dia); OU Linezolida (600 mg, 12/12h).
	Baixo	N/E	Ceftriaxona (1 g IV, 1x dia). <u>Se suspeita de Pseudomonas:</u> ⁴ PIP/TAZ (4,5 g IV, 6/6h); OU Ciprofloxacino (400 mg IV, 12/12h); OU Levofloxacino (500 mg IV, 1x dia).

Quadro 4 - Indicações de tratamento empírico para ITU complicadas

(conclusão)

	Risco MDR¹	FQ Possível²	Tratamento empírico
Ambulatório	Alto	Não	Ertapenem (1 g IV, 1x dia) até o resultado da cultura.
	Alto	Sim	Ertapenem (1 dose 1g IV ou IM); ASSOCIADO Ciprofloxacino (500 mg VO, 12/12h); OU Levofloxacino (750 mg VO, 1x dia).
	Baixo	Não	<u>Uma dose de ATM parenteral de longa duração:</u> Ceftriaxona (1g IV ou IM); OU Ertapenem (1g IV ou IM); OU Aminoglicosídeo ⁵ , <u>Seguido de uma terapia oral de 7-10 dias:</u> SMX/TMP (960 mg VO, 12/12h); OU Amoxicilina + Clavulanato (625 mg VO, 8/8h); OU Cefpodoxima (200 mg VO, 12/12h); OU Cefadroxila (1 g VO, 12/12h).
	Baixo	Sim	<u>Terapia com fluorquinolonas orais por 5-7 dias</u> Ciprofloxacino (500 mg VO, 12/12h); OU Levofloxacino (750 mg VO, 1x dia). <u>Se necessário, realizar primeira dose parenteral de ATM:</u> Ciprofloxacino (400 mg IV); OU Levofloxacino (750 mg IV). <u>Se resistência à FQ na comunidade > 10%, iniciar primeira dose com ATM parenteral de longa duração:</u> Ceftriaxona (1 g IV ou IM); OU Aminoglicosídeo ⁵ ; OU Ertapenem (1 g IV ou IM).

1 - Vide tópico 5.1, item V

2 - O uso de FQ é evitado em pacientes com alergia ou intolerância. Pacientes em idade avançada ou em gestação também não é orientado o uso de FQ, devido aos eventos adversos e segurança ao feto.

3 - Amplo espectro justificado acima. Em alguns locais não se faz necessário tamanha cobertura empírica.

4 - Suspeita-se quando perfil isolado previamente ou alta prevalência do mesmo na comunidade.

5 - Gentamicina (5 mg/kg IV ou IM), Tobramicina (5 mg/kg IV ou IM). Amicacina (15 mg/kg/dia IV ou IM)

Legendas: Em verde = tratamento ambulatorial; em amarelo = tratamento intra-hospitalar; em vermelho = tratamento de pacientes críticos; MDR = multidroga resistente; FQ = fluorquinolonas; MRSA = *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina; VRE = Enterococo resistente à vancomicina; ESBL = beta-lactamase de espectro estendido; VO = via oral; IM = intramuscular; IV = intravenoso.

Fonte: Adaptado de GUPTA (2022b)

6.3 A REALIDADE DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

O HU-UFSC/EBSERH padroniza seus medicamentos e os divide de acordo com a classe ATC em que se encaixam. Os ATMs usados para tratamento das ITUs se encontram na classe de anti-infecciosos de uso sistêmico (classe J). Entre os medicamentos utilizados para o tratamento de ITU, segundo a literatura (GUPTA *et al.*, 2010; HOOTON; GUPTA, 2021; GUPTA 2022a; GUPTA 2022b; GUPTA, 2022c; GUPTA, 2022d), estes são os padronizados, como consta na Lista de Medicamentos Padronizados no HU/UFSC-EBSERH de 27/05/2022:

Quadro 5 - Anti-infecciosos sistêmicos normalmente usados para tratamento de ITU, padronizados no HU-UFSC/EBSERH.

(continua)

Medicamento Anti-Infeccioso Sistêmico	Apresentação
J01C - Antibacterianos beta lactâmicos, Penicilinas	
Amoxicilina + Clavulanato de potássio	comp rev 500 mg + 125 mg (VO) fr susp 25 mg + 6,25 mg/mL – 70 a 100 mL (VO) fr-amp 500 mg + 100 mg (IV) fr-amp 1g + 200 mg (IV)
Ampicilina sódica	fr-amp 500 mg (IV, IM) fr-amp 1 g (IV, IM)
Benzilpenicilina benzatina	fr-amp 600.000 UI (IM) fr-amp 1.200.000 UI (IM)
Piperacilina + Tazobactam sódico	fr-amp 1g (IV, IM)

Quadro 5 - Anti-infecciosos sistêmicos normalmente usados para tratamento de ITU, padronizados no HU-UFSC/EBSERH.

(conclusão)

Medicamento Anti-Infeccioso Sistêmico	Apresentação
J01D - Outros antibacterianos beta-lactâmicos	
Cefalexina	comp/cap 500 mg (VO) fr susp 50 mg/mL - 60 a 100 mL (VO)
Cefepima, cloridrato	fr-amp 2 g (IV, IM)
Ceftriaxona sódica	fr-amp 1 g (IV)
Ceftriaxona sódica + lidocaína (diluente)	fr-amp 1 g + amp 1% - 3,5 mL (IM)
Meropenem	fr-amp 500 mg (IV) fr-amp 1 g (IV)
J01E - Sulfonamidas e trimetoprima	
Sulfametoxazol + Trimetoprima	comp 400 mg + 80 mg (VO) fr susp 40 + 8 mg/mL - 100 mL (VO)
J01G - Antibacterianos Aminoglicosídeos	
Amicacina, sulfato	amp 100 mg - 2 mL (IV, IM) amp 500 mg - 2 mL (IV, IM)
Gentamicina, sulfato	amp 20 mg - 1 mL (IV, IM) amp 80 mg - 2 mL (IV, IM) amp 40 mg - 1mL (IV, IM)
J01M – Antibacterianos Quinolonas	
Ciprofloxacino, cloridrato	comp. 500 mg (VO) bolsa 2 mg/mL - 100mL (IV)
Levofloxacino	comp 500 mg (VO) bolsa 500 mg (IV)
Norfloxacino	comp 400 mg (VO)
J01X - Outros antibacterianos	
Fosfomicina, trometamol	env 8 g (equivalente a 3g Fosfomicina) (VO)
Linezolida	bolsa 600 mg - 300 mL (IV)
Nitrofurantoína (macrocrístais)	cap 100 mg (VO)
Vancomicina, cloridrato	fr-amp 500 mg (IV, VO) fr-amp 1 g (IV, VO)

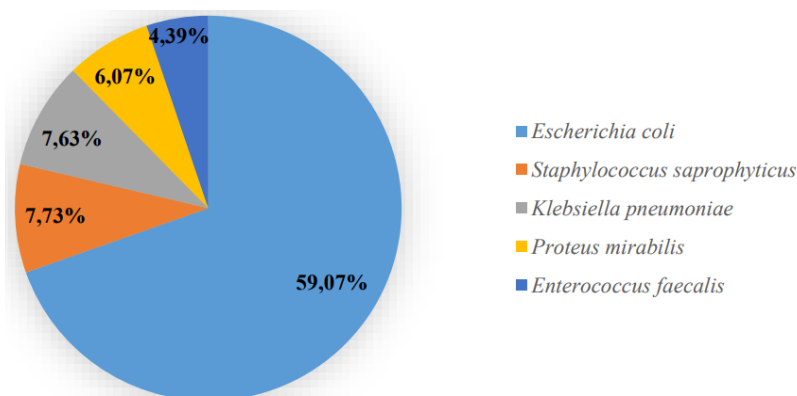
Legenda: VO = via oral; IV = intravenoso; IM = intramuscular; comp = comprimido; rev = revestido; fr = frasco; susp = suspensão; cap = cápsula; fr-amp = frasco-ampola; env = envelope.

Fonte: Retirado de LISTA DE MEDICAMENTOS PADRONIZADOS NO HU/UFSC-EBSERH (2022)

Em relação a epidemiologia do HU-UFSC/EBSERH, não existe muitos dados na literatura, nem boletins epidemiológicos elucidando o perfil e resistência dos patógenos causadores de ITU da comunidade, apenas aquelas associadas ao cateter vesical de demora. Porém, há um estudo da prevalência e perfil de sensibilidade de bactérias isoladas de pacientes com ITU categorizada como comunitária, entre os anos de 2013 e 2016, de Cornelli (2018). O estudo avaliou características de sexo e idade dos pacientes atendidos na emergência. O desenho experimental excluiu as amostras sem informações sobre sexo e idade do paciente, também amostras com isolados de *Streptococcus agalactiae* com resultado entre 1.000 e 50.000 UFC/mL; e amostras do mesmo paciente num período menor de 30 dias da última amostra. No total, foram 80,55% (n = 7135) amostras do sexo feminino e 19,45% (n = 1722) amostras do sexo masculino. O maior número de amostras de mulheres com isolados, foi na faixa etária de 35-59 anos (36,86%, n = 2630), com destaque para a de 15-29 anos (34,14%, n = 2436). Em homens, a maior parte dos isolados foram nas faixas etárias maiores de 60 anos (51,28%, n = 883), e de 30-59 anos (28,22%, n = 486). Mulheres maiores de 60 anos também obtiveram um número absoluto importante (19,55%, n = 1395).

Cornelli (2018) descreveu uma prevalência de quase 60% de *E. coli*, depois *S. saprophyticus* e *K. pneumoniae* próximos de 7,5%, *P. mirabilis* pouco mais de 6% e *Enterococcus faecalis* próximo de 4,5%. (Figura 2).

Figura 5 - Principais microrganismos isolados de pacientes atendidos no Hospital Universitário entre 2013-2016 de origem comunitária



Fonte: CORNELLI (2018)

Separando a população em grupos, ainda observamos a maior prevalência de ITU por *E. coli* (acima de 25%), em todas as faixas etárias, tanto em homens como em mulheres. Para a população pediátrica, há uma importante prevalência de infecção por *P. mirabilis*. O *E. faecalis* foi o segundo agente mais prevalente na população masculina acima de 60 anos. Já a *K. pneumoniae* foi a segunda bactéria mais presente em homens adultos até 59 anos e mulheres acima de 60 anos, mas com prevalência importante também em homens acima de 60 anos. Já mulheres adultas até 59 anos, o microrganismo com a segunda maior prevalência foi o *S. saprophyticus*.

De acordo com Cornelli (2018), os isolados de *E. coli* demonstraram alta sensibilidade à nitrofurantoína (93,2%). SMX/TMP não foi demonstrado uma boa alternativa, com uma sensibilidade de 71,5%. Entre os beta-lactâmicos não recomendados pela literatura para tratamento de ITU simples, a ampicilina teve sensibilidade de apenas 55,3%. Amoxicilina + clavulanato demonstrou sensibilidade reduzida (86,1%), enquanto que com PIP/TAZ, essa sensibilidade foi ainda menor. A sensibilidade de *E. coli* para cefalotina (48,4%), uma cefalosporina de 1ª geração, foi bem reduzida. Já a cefuroxima demonstrou sensibilidade maior que a amoxicilina + clavulanato, de 88,4%. As FQ não obtiveram bons resultados, com ambos ciprofloxacino e norfloxacino com sensibilidade de 83,9%.

Ainda segundo Cornelli (2018), nos isolados de *E. coli*, ATM de amplo espectro demonstraram resistência consideravelmente menor. Aminoglicosídeos (amicacina = 99,9% e gentamicina 94,1%) se apresentaram com boa efetividade para a espécie. Os beta-lactâmicos ceftriaxona (sensibilidade 94,2%), ertapenem (sensibilidade 99,7%) e meropenem (sensibilidade 99,9%) demonstraram uma alternativa muito eficaz, com destaque para os carbapenêmicos, com resistência menor que 1%.

Para os outros isolados com maior prevalência, Cornelli (2018) ainda traz a *K. pneumoniae* com baixa sensibilidade à nitrofurantoína (22,8%); beta-lactâmicos amoxicilina + clavulanato (69,9%), cefalotina (65%), cefuroxima (64,4%), ceftriaxona (68%); FQ ciprofloxacino (66,7%) e norfloxacino (68,9%). Alternativas de amplo espectro com sensibilidade de razoável para boa destacam-se carbapenêmicos (ertapenem 84,7% sensível e meropenem 88,4% sensível) e amicacina 97,8%. Gentamicina (sensibilidade 78,3%) mostrou-se pouco sensível. Para *Pseudomonas aeruginosa*, às FQ apresentaram uma

efetividade insuficiente para justificar seu uso empírico. Ceftazidima (86,5%), meropenem (83,3%) e cefepime (82,9%) se mostraram as melhores alternativas.

Tabela 1 - Percentual de sensibilidade dos principais patógenos Gram negativos isolados de urocultura de pacientes atendidos na emergência do HU-UFSC/EBSERH entre 2011 e 2015.

Antimicrobiano	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Amicacina	99,9 (n=5525)	97,8 (n=672)	99,8 (n=537)	73,0 (n=111)
Amox/Clav	86,1 (n=5213)	69,9 (n=641)	91,0 (n=536)	-
Ampicilina	55,3 (n=5525)	RI	73,4 (n=537)	-
Aztreonam	-	-	-	78,4 (n=111)
Cefepime	95,8 (n=5525)	68,9 (n=672)	97,4 (n=153)	82,9 (n=111)
Ceftriaxona	94,2 (n=4907)	68,0 (n=640)	91,1 (n=511)	-
Ceftazidima	-	-	-	86,5 (n=111)
Cefuroxima	88,4 (n=4905)	64,4 (n=640)	94,1 (n=511)	-
Cefalotina	48,4 (n=5212)	65,0 (n=643)	87,7 (n=536)	-
Ciprofloxacino	83,9 (n=5226)	66,7 (n=672)	92,4 (n=537)	77,5 (n=111)
Ertapenem	99,7 (n=5525)	84,7 (n=672)	98,1 (n=537)	-
Gentamicina	94,1 (n=5526)	78,3 (n=672)	94,2 (n=537)	72,0 (n=111)
Meropenem	99,9 (n=5220)	88,4 (n=537)	99,6 (n=537)	83,8 (n=111)
Nitrofurantoína	93,2 (n=5520)	22,8 (n=641)	RI	-
Norfloxacino	83,9 (n=4895)	68,9 (n=611)	95,7 (n=510)	-
PIP/TAZ	95,9 (n=5169)	66,7 (n=669)	99,6 (n=533)	74,8 (n=111)
SMX/TMP	71,5 (n=5207)	71,9 (n=641)	78,2 (n=536)	-

Legendas: Amox/Clav = amoxicilina + clavulanato; PIP/TAZ = piperacilina + tazobactam; SMX/TMP = sulfametoxazol + trimetoprima

Fonte: Extraído de CORNELLI (2018)

Entre os CGP, Cornelli (2018) observou ampla sensibilidade. Com maior prevalência em idosos, o *Enterococcus faecalis*, demonstrou ampla sensibilidade a ampicilina (100%), nitrofurantoína (96,5%), penicilina G (99,2%) e vancomicina (99,5%); mas com elevada resistência a ciprofloxacino (sensibilidade 68,2%). Tal perfil demonstra baixa prevalência de VRE em pacientes da emergência. *Staphylococcus aureus* também demonstrou ampla sensibilidade aos ATMs, com 97,6% sensibilidade a SMX/TMP e 92,7% de sensibilidade para oxacilina, o que demonstra prevalência de MRSA menor que 0,1% em todos os isolados. *Staphylococcus saprophyticus* mostrou ampla sensibilidade à nitrofurantoína e ciprofloxacino (ambos, 99,7%); norfloxacino (99,9%) e SMX/TMP (91,2%).

Tabela 2 - Percentual de sensibilidade dos principais patógenos Gram positivos isolados de urocultura de pacientes atendidos na emergência do HU-UFSC/EBSERH entre 2011 e 2015.

Antimicrobiano	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
Ampicilina	100 (n=381)	-	-
Cefalotina	-	92,7 (n=124)	-
Ciprofloxacino	68,2 (n=381)	90,3 (n=124)	99,7 (n=685)
Gentamicina	-	96,8 (n=124)	-
Nitrofurantoína	96,5 (n=370)	96,0 (n=124)	99,7 (n=685)
Norfloxacino	-	94,4 (n=124)	99,9 (n=685)
Oxacilina	-	92,7 (n=124)	-
Penicilina G	99,2 (n=380)	Resistência intrínseca	-
SMX/TMP	-	97,6 (n=124)	91,2 (n=685)
Vancomicina	99,5 (n=381)	100 (n=4)	-

Legenda: SMX/TMP = sulfametoxazol + trimetoprima; “-” = não testado

Fonte: Extraído de CORNELLI (2018)

O teste de sensibilidade para fosfomicina só é padronizado no hospital para *E. coli*, mas a literatura demonstra um bom perfil de sensibilidade esperado. A falta da segurança do

resultado de cultura pode dificultar o uso de fosfomicina em outras condições que não em pacientes mulheres jovens híidas com ITU (CORNELLI, 2018).

7 DISCUSSÃO

7.1 ESTABELECENDO A TERAPIA PARA O HU-UFSC/EBSERH

I. Bacteriúria Assintomática: Como visto anteriormente, pacientes que, após coleta da urocultura apresentam um crescimento maior que 100 mil UFC/mL, mas não apresentam nenhuma queixa associada a ITU, a recomendação de tratamento se dá somente para gestantes ou pacientes eletivos para procedimentos invasivos no trato urinário (GUPTA, 2022a). É de se imaginar, por esse perfil, que, estes são pacientes ambulatoriais em acompanhamento obstétrico ou nefrológico, o segundo também presente nas clínicas de internação cirúrgica. Portanto, na grande maioria dos casos, serão pacientes com via oral disponível e resultado da cultura em mãos. No tópico Bacteriúria Assintomática (Tópico 5.2, item I), observamos, para gestantes, o uso de amoxicilina + clavulanato e cefalexina com o melhor perfil de segurança para o feto. Um bom racional clínico seria tratar mulheres no primeiro trimestre da gestação com amoxicilina + clavulanato por cinco dias. Para os demais pacientes com indicação para tratamento de bacteriúria assintomática, seria uma boa estratégia o uso de nitrofurantoína por cinco a sete dias. Em diversos casos, a bacteriúria em gestantes é resultante de uma colonização por *Streptococcus agalactiae*, sendo considerado universalmente sensível à penicilina G (CORNELLI, 2018) (fármaco com ótimo perfil de segurança para o feto). Amoxicilina + clavulanato e cefalexina também possuem efetividade nesses casos, preservando uma sensibilidade, ainda que reduzida, para *E. coli*. O seguimento oral pode ser mais interessante no âmbito ambulatorial.

Como não há consenso quanto à indicação de triagem após tratamento e repetição do ciclo antimicrobiano, deixar o pedido a critério médico, ou por solicitação farmacêutica, para acompanhamento do tratamento realizado. É interessante realizar pelo menos uma coleta durante a gestação, e, se possível, após a 20ª semana (MCISAAC 2005 apud SMAILL; VAZQUEZ, 2019). A escolha do antimicrobiano deve ser guiada pelo resultado da cultura positiva sempre que disponível.

II. Infecções de Trato Urinário Baixo: Como visto anteriormente, é indicado inicialmente segregar clinicamente os pacientes com maior risco de infecções por organismos multirresistentes (HOOTON; GUPTA, 2021). Essa separação é ainda mais importante na realidade do HU-UFSC/EBSERH, já que não só a *K. pneumoniae*, mas também a *E. coli* apresentaram uma importante produção de beta-lactamases de espectro estendido

(CORNELLI, 2018). Esse dado coloca em questionamento a efetividade do tratamento empírico de ITU com beta-lactâmicos orais, como a amoxicilina + clavulanato e cefalexina. Cornelli (2018) evidenciou que o maior risco para *E. coli* e *K. pneumoniae* produtoras de ESBL sobe com a idade em mulheres, atingindo um pico entre 30-59 anos, e reduzindo em maiores de 60 anos. Para homens, quanto mais avançada a idade, maior o risco de ESBL.

O Hospital Universitário atende a população via Sistema Único de Saúde (SUS), onde não há prontuário unificado entre os serviços da atenção primária e de alta complexidade, por isso, a avaliação do risco de resistência muitas vezes recai sobre uma anamnese bem realizada, assim como do bom entendimento do paciente, sendo esperado um maior percentual de erros de compreensão entre os pares. Os desfechos terapêuticos acabam ficando comprometidos, levantando dúvidas sobre a não obrigatoriedade de coleta prévia de urocultura para pacientes classificados como de baixo risco para infecções por organismos MDR, como indicado pela literatura (HOOTON; GUPTA, 2021). Além disso, não é incomum haver relatos de pacientes que, após solicitados a retornarem, não voltam ao hospital, seja por resolutividade das queixas, por falta de tempo e dificuldade de deslocamento ao hospital, ou até por medo de se exporem ao ambiente hospitalar. Isso também apoia a orientação de coleta de urocultura antes de estabelecer terapia empírica, mesmo nos casos de baixo risco de infecções por microrganismos MDR. Pode-se pensar que em mulheres jovens, sem comorbidades, apresentando sua primeira ITU, não haja necessidade da coleta.

De maneira geral, a nitrofurantoína macrocristais é o fármaco de escolha para infecções de trato baixo, com uma alta sensibilidade presente nos isolados de *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. faecalis* e *S. saprophyticus*. Para pacientes com maior incidência de ITU por *P. mirabilis*, isto é, na população pediátrica, a nitrofurantoína não é recomendada devido à resistência intrínseca. Isolados de BGN *Enterobacter* sp., *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, apresentam ou resistência intrínseca, ou são amplamente resistentes à nitrofurantoína, portanto não sendo recomendado caso haja motivos plausíveis para desconfiar de uma infecção envolvendo esses microrganismos (a/e, quando houve isolado prévio recente dessas espécies). É importante notar a formulação da nitrofurantoína presente no Hospital macrocristais, com posologia de 100 mg via oral, quatro vezes ao dia.

Sulfametoxazol + trimetoprima, como indicado pela literatura, não deve ser utilizado como terapia empírica quando a sensibilidade da comunidade é menor que 80% (GUPTA *et al.*, 2010). Segundo o estudo de Cornelli (2018), o SMX/TMP só apresentou sensibilidade maior que 80% para *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter*

aerogenes e *Serratia marcescens*. Como *E. coli* permanece como microrganismo de maior importância em todas as faixas etárias, com grande prevalência em mulheres adultas até 59 anos, o uso de SMX/TMP como terapia empírica para cistite resultaria em uma importante falha terapêutica, associada a maior seleção de cepas resistentes, já que trata-se de um antimicrobiano de amplo espectro.

A fosfomicina não foi testada, mas como relatado na literatura (HOOTON; GUPTA, 2021), permanece ativa mesmo contra microrganismos ESBL, tendo cobertura variável para os principais uropatógenos Gram negativos. Trata-se de um antimicrobiano mais oneroso para a instituição e também para o paciente, caso o mesmo receba alta do serviço de emergência com a prescrição desse antimicrobiano. Devido a comodidade posológica, talvez seja uma boa alternativa para pacientes com suspeita de problemas de adesão ao tratamento com ATMs, ou pacientes com intolerância à nitrofurantoína e que não possuam boa cobertura com beta-lactâmicos (mulheres acima de 60 anos). Apesar disso, segundo o Sanford®, a fosfomicina possui cobertura esperada variável para *Enterococcus* spp., colocando em dúvidas a efetividade do tratamento empírico para a população mais idosa em geral. Essa efetividade variável também está presente para *S. saprophyticus*, levantando a mesma dúvida para uso empírico de fosfomicina em mulheres adultas até 59 anos, apesar de que a prevalência de *E. coli* nessa população ser muito mais significativa. Para mulheres no primeiro semestre de gestação com ITU não complicada onde não é recomendado o uso de nitrofurantoína, a fosfomicina poderia ser utilizada como alternativa, apesar de não apresentar efetividade contra *Streptococcus agalactiae*, agente comum de colonização durante a gravidez, mas possuir, de acordo com a literatura, um bom espectro de ação, inclusive para *Enterobacterales* com ampla resistência aos beta-lactâmicos. Para homens em geral, devido ao risco das ITUs evoluir para prostatite, a fosfomicina torna-se menos recomendável.

A alta prevalência de BGNs resistentes aos beta-lactâmicos coloca-os como alternativa menos efetiva para pacientes com maior prevalência de *K. pneumoniae*. Como os CGP apresentam ampla sensibilidade a esses agentes, terapia empírica com amoxicilina + clavulanato, é uma boa alternativa. Ampicilina, apesar de sensível em todos os isolados de *E. faecalis*, não seria uma boa alternativa empírica devido a resistência considerável de *E. coli*, que mantêm-se como o microrganismo de maior importância em todas as faixas etárias em ambos os sexos (HOOTON; GUPTA, 2021). Cefalexina não possui atividade contra *Enterococcus* spp. (segundo o Sanford®), e também tem baixa efetividade contra *E. coli* e *K. pneumoniae* (demonstrado pela alta resistência para cefalotina), portanto não é uma

alternativa interessante para a população idosa, assim como para os homens adultos (CORNELLI, 2018).

Como visto anteriormente, as FQ acabam sendo reservadas para as ITUs com maior risco de complicações, além de apresentarem uma maior resistência (GUPTA *et al.*, 2010). Esse fato foi observado no estudo de Cornelli (2018), com o ciprofloxacino com sensibilidade acima de 90% para os BGNs *Enterobacter aerogenes* (menos de 5% de prevalência em todos os grupos) e *Proteus mirabilis* (FQ com uso menos recomendado para crianças devido ao risco de artropatias). Os CGPs obtiveram boa sensibilidade, tanto com ciprofloxacino quanto para norfloxacino, acima de 90%, com exceção de *E. faecalis*, com quais a sensibilidade foi de 68,2%. Portanto, para mulheres adultas até 29 anos, onde há uma significativa prevalência de *S. saprophyticus* e *E. coli*, as FQ podem ser indicadas como terapia empírica.

Quadro 6 - Orientação de tratamento empírico para infecções do trato urinário simples.

População	Agentes mais comuns ¹	Tratamento	Duração
Mulheres pré menopausa	<i>E. coli</i> (> 60%) <i>S. saprophyticus</i> (7-19%) <i>K. pneumoniae</i> (4-6%) <i>P. mirabilis</i> (4-5%)	<u>1ª escolha:</u> Nitrofurantoína, 100 mg VO, 6/6h	5 dias
		<u>2ª escolha:</u> Amoxicilina + clavulanato 625 mg VO, 8/8h ²	
Mulheres na menopausa	<i>E. coli</i> (> 60%) <i>K. pneumoniae</i> (12%) <i>E. faecalis</i> (6%) <i>P. mirabilis</i> (5%)	<u>1ª escolha:</u> Nitrofurantoína, 100 mg VO, 6/6h	5-7 dias
		<u>2ª escolha:</u> Amoxicilina + clavulanato 625 mg VO, 8/8h	
Homens até 59 anos	<i>E. coli</i> (40-48%) <i>K. pneumoniae</i> (12-15%) <i>P. mirabilis</i> (2-8%) <i>E. faecalis</i> (3-6%) <i>E. cloacae</i> (3-6%)	<u>1ª escolha:</u> Nitrofurantoína, 100 mg VO, 6/6h	5-7 dias
		<u>2ª escolha:</u> Amoxicilina + clavulanato 625 mg VO, 8/8h	
Homens idosos	<i>E. coli</i> (29%) <i>E. faecalis</i> (13%) <i>K. pneumoniae</i> (12%) <i>P. mirabilis</i> (7%) <i>E. cloacae</i> (6%)	<u>1ª escolha:</u> Nitrofurantoína, 100 mg VO, 6/6h	5-7 dias
		<u>2ª escolha:</u> Amoxicilina + clavulanato 625 mg VO, 8/8h	

1 - Prevalência baseada no perfil de pacientes adentrados pela emergência do HU-UFSC/EBSERH com infecção do trato urinário, tanto de cistites como de pielonefrites.

2 - Se risco alto para infecção por MDR (vide tópico 5.1, item V), avaliar substituição de amoxicilina + clavulanato de segunda escolha para fosfomicina, 3 g, dose única. Avaliar possibilidade de aquisição com o paciente antes de prescrever.

Legendas: VO = via oral.

Fonte: Autor (2023)

Para gestantes, caso não haja possibilidade de adiar tratamento da cistite até resultado da cultura, pode-se iniciar empiricamente nitrofurantoína 100 mg VO, duas vezes por dia durante sete dias. Outra alternativa para melhor assertividade, segundo o perfil de ampla resistência observado no HU-UFSC/EBSERH para *E. coli* (CORNELLI, 2018), é a fosfomicina 3 g, VO, dose única.

Caso o resultado seja positivo para *Streptococcus agalactiae*, o tratamento recomendado é benzilpenicilina benzatina de 600.000 a 1.200.000 UI, IM, dose única. Outras opções envolvem ampicilina 500 mg VO ou amoxicilina 500 mg VO (ambos, quatro vezes por dia, durante sete dias).

III. Infecções de Trato Urinário Recorrente: Indica-se, sempre que possível, avaliar pacientes com suspeita de ITU, já que muitas mulheres acabam desenvolvendo mais de um episódio de cistite, sendo classificadas como ITU de recorrência (JUNG e BRUBAKER, 2020). Como visto anteriormente, existem diversos fatores que favorecem a recorrência, desde comportamental, fatores fisiológicos e até genéticos (GUPTA, 2022b). Recomenda-se investigar os casos de ITU de recorrência e orientação do paciente sobre as medidas não farmacológicas para evitar novos episódios de ITU. A depender da idade do paciente, e se medidas mais conservadoras não atingirem resultados, outras estratégias podem ser testadas para solucionar a queixa de recorrência de ITU do paciente, com evidência de resultados positivos questionáveis. Devido a resultados inconclusivos, não recomenda-se uso de metenamina ou qualquer antisséptico das vias urinárias como profilaxia de ITU.

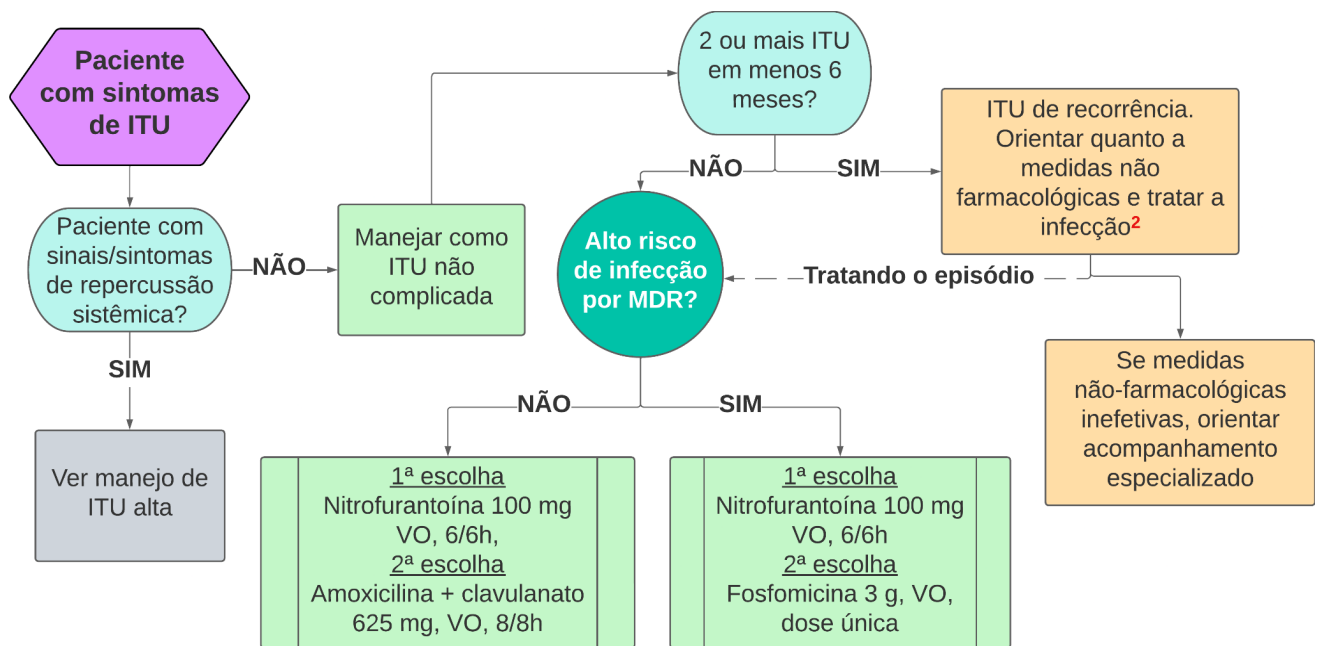
Evitar a recorrência segue a ideia do uso racional de ATMs, na medida em que reduz episódios que necessitam de quimioterapia com anti-infecciosos. Reduz também o gasto em saúde, o tempo de hospitalização e as complicações do uso constante de ATMs para o paciente, aumento do risco de contrair infecção por patógeno multirresistente, eventos adversos, a depender da classe, podendo até desencadear CDI.

Como se trata de uma medida que apresenta bons resultados em ensaios clínicos, recomenda-se orientar pacientes a aumentar a ingestão de água (HOOTON *et al.*, 2018). Outras medidas, por normalmente apresentarem baixo comprometimento da vida do paciente, também são interessantes de serem orientadas. São elas: Utilizar roupas íntimas mais respiráveis, urinar após o coito, orientar sobre higiene anal após evacuação e não usar jatos d'água direto na vagina (HOOTON, 2012). Medidas com menor evidência, como uso de suplementos de cranberry e D-manose, devido a falta de estudos, é coerente deixá-los à critério médico. A suplementação de estrogênio via vaginal envolve riscos, como neoplasias hormônio-dependentes, e devem ser avaliadas sempre por um profissional ginecologista antes da prescrição (RAZ; STAMM 1993; ERIKSEN, 1999).

Como visto, uma alternativa para evitar recorrência é o uso de antibioticoprofilaxia (GUPTA, 2022b). Estes casos devem ser reservados para pacientes refratários às medidas não farmacológicas para evitar a recorrência, ou em gestantes, devido ao risco de complicações na gestação. É recomendado encaminhar o paciente para atendimento especializado quando há difícil controle da ITU de recorrência. A terapia instituída deve ser baseada nos últimos achados da urocultura, e normalmente envolvem nitrofurantoína 100 mg, uma vez ao dia antes de dormir, a fim de atingir maior concentração na bexiga durante maior período de estase urinária. A antibioticoprofilaxia pode ser aprazada somente após o coito, se forte fator sexual envolvido.

O tratamento da cistite recorrente deve seguir a lógica do tratamento para Infecções do Trato Urinário Baixo, como visto acima.

Figura 6 - Fluxograma de tratamento empírico para infecções do trato urinário baixo e recorrente



1 - Suspeita-se de ITU complicada quando febre maior 37,7 °C, calafrios, dor de flanco e rigidez costovertebral, desmaios, êmese.

Avaliar duração do tratamento com nitrofurantoína de acordo com a clínica do paciente. Homens é recomendado fazer ciclo de sete dias devido ao risco de prostatite. Mulheres idosas também é indicado sete dias. Mulheres jovens sem comorbidades recomenda-se fazer cinco dias.

Legendas: Em verde = tratamento ambulatorial; em laranja: manejo ITU de recorrência; ITU = infecção do trato urinário; MDR = multirresistente; VO = via oral.

Fonte: Autor (2023)

Infecções do Trato Urinário Alto: O desenho do estudo do trabalho de Cornelli (2018) incluiu somente atendimentos de emergência no HU-UFSC/EBSERH, isso abrangeu pacientes com pielonefrite que buscam o serviço de emergência. Podemos nos basear nesse trabalho para os casos de pielonefrite sem mais complicações. Para os casos onde a internação é a decisão clínica recomendada, sabendo que a prevalência dos microrganismos e que a resistência apresentada por eles difere consideravelmente do observado em ambulatório, podemos usar o trabalho como uma base, e orientar a partir do que se observa na literatura.

A primeira ação a ser tomada é a coleta da cultura prévia ao início do antimicrobiano empírico, e avaliação do paciente quanto a necessidade de internação, de acordo com a criticidade da infecção (se risco de sepse), fatores de risco de complicação ou possíveis

obstruções. Como observado (GUPTA, 2022c), o encaminhamento para internação ou seguimento ambulatorial guiará a escolha da terapia.

Observou-se que os principais microrganismos causadores de ITU nos pacientes do HU-UFSC/EBSERH apresentaram significativa resistência às FQ, e principalmente a *K. pneumoniae* apresentou ampla resistência a todos os beta-lactâmicos, com exceção dos carbapenêmicos. Também foi observado uma ampla resistência de *E. coli*, acima de 20%, para SMX/TMP, tornando-o não recomendado para o uso empírico. Portanto, sem boas alternativas via oral para o perfil apresentado pela instituição, uma alternativa é realizar tratamento via emergência, com ceftriaxona 2 g, IV, gentamicina 5 mg/kg IV ou amicacina 15 mg/kg IV; uma vez ao dia por 10 a 14 dias, até que seja liberado o resultado da urocultura coletada antes do início do regime com ATM para avaliação de seguimento por via oral. Outro encaminhamento possível é indicar a internação mesmo sem critérios para essa propedêutica, principalmente nos casos de maior dificuldade de retorno diário ao hospital para prosseguimento da terapia, e quando suspeita de alto risco de falha terapêutica com FQ, seja pela elevada resistência, seja por dúvidas quanto à adesão. Caso a única alternativa seja o regime de tratamento domiciliar (nos casos onde há difícil retorno diário ao ambiente hospitalar), a literatura recomenda início com dose plena de um antimicrobiano parenteral de longa duração (GUPTA *et al.*, 2010; GUPTA, 2022c). De acordo com o perfil observado, a melhor escolha seria início de terapia com um aminoglicosídeo, com seguimento com FQ oral, com duração de 10-14 dias.

Para os pacientes internados, podemos extrapolar os achados de Cornelli (2018), esperando maior prevalência de alguns patógenos, como observado em alguns estudos (FLORES-MIRELES *et al.*, 2015), sendo eles: *E. faecalis*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, assim como infecção fúngica por *Candida* spp. Para todas essas bactérias, FQ não demonstraram boa efetividade, portanto não é recomendado uso empírico. A alternativa é o tratamento com aminoglicosídeos, que apresentou boa sensibilidade até contra as principais MDR. É importante notar que a gentamicina possui atividade para alguns CGP que a amicacina não possui, de acordo com o Sanford®. Caso o uso de aminoglicosídeo seja contraindicado, as alternativas são a ceftriaxona em pacientes com baixo risco de MDR e PIP/TAZ 4,5 g IV, 6/6h ou cefepime 2g IV, 12/12h. Cefepime, como visto anteriormente, não é indicado em casos de encefalopatia, nefropatia e em idosos pelo risco de causar *delirium*, além de que o PIP/TAZ possui melhor cobertura para *Enterococcus*, muito comum na população geriátrica.

Nos casos onde há criticidade da infecção, como visto anteriormente, a recomendação da literatura é início com carbapenêmico e cobertura com vancomicina. Para o HU-UFSC/EBSERH, a cobertura para MRSA e VRE só é indicado quando houver suspeita de infecção por esses microrganismos, já que não foi observado alta prevalência desses caracteres de resistência nas infecções advindas da comunidade. Quando necessário, cobertura para candidúria deve ser realizada, de preferência com fluconazol 400 mg/dia. Ceftazidima se mostrou uma alternativa interessante para quando há suspeita de infecção por *P. aeruginosa*.

Para pacientes já internados, quando presente CVD, há grande possibilidade de colonização do cateter. Nessa suspeita, deve-se reforçar que a alíquota para cultura seja coletada antes do início do tratamento empírico. Nesses casos a troca do cateter é recomendada.

Quadro 7 - Orientação de tratamento empírico para infecções do trato urinário alto, seguimento ambulatorial.

(continua)

AMBULATORIAL			
Retorno ao HU	População	Tratamento	Duração
Provável	Idosos, gestantes, insuficiência renal, transtornos do sistema nervoso, alergia à aminoglicosídeos, uso de cefalosporinas	Ceftriaxona 2 g IV, 1x ao dia	10-14 dias
	Demais pacientes:	<u>1ª Opção</u> Gentamicina 5 mg/kg IM ou IV, 1x ao dia <u>2ª Opção</u> Amicacina 15 mg/kg IM ou IV, 1x ao dia	10-14 dias

Quadro 7 - Orientação de tratamento empírico para infecções do trato urinário alto, seguimento ambulatorial.

(continua)

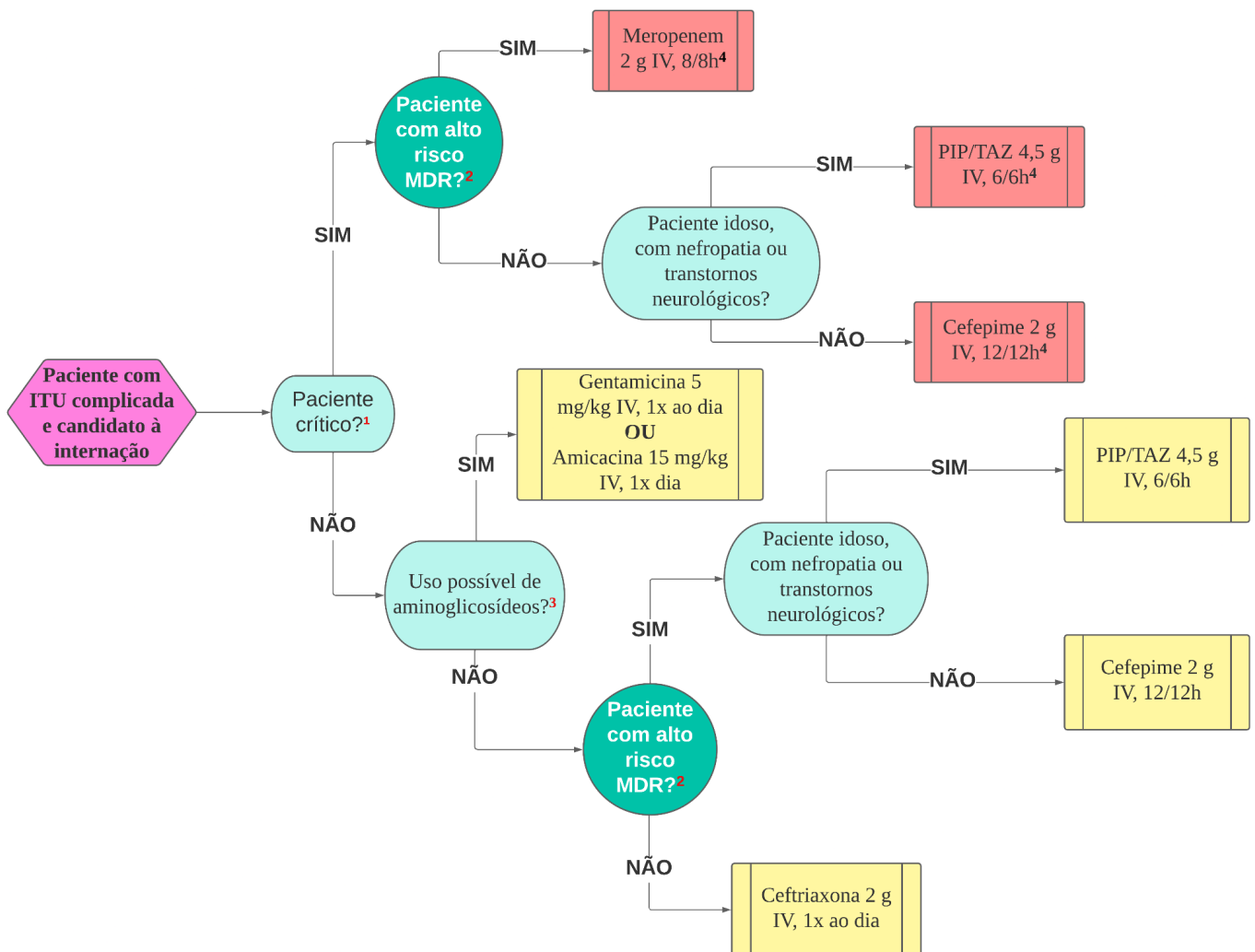
AMBULATORIAL			
Retorno ao HU	População	Tratamento	Duração
Improvável	Idosos e gestantes	<u>ATM parenteral de longa duração:</u> Ceftriaxona 2 g IV, 1x ao dia	Dose única
		<u>Seguimento Oral Domiciliar:</u> Amoxicilina + clavulanato 625 mg VO, 8/8h	14 dias
	Insuficiência renal, transtornos do sistema nervoso, alergia à aminoglicosídeos, uso de cefalosporinas	<u>ATM parenteral de longa duração:</u> Ceftriaxona 2 g IV, 1x ao dia	Dose única
		<u>Seguimento Oral Domiciliar:</u> Ciprofloxacino 500 mg VO, 12/12h	14 dias
	Demais pacientes	<u>ATM parenteral de longa duração:</u> Gentamicina 5 mg/kg, IM ou IV; OU Amicacina 15 mg/kg, IM ou IV	Dose única
		<u>Seguimento Oral Domiciliar:</u> Ciprofloxacino 500 mg VO, 12/12h	14 dias

1 - Pactuar com o paciente e analisar caso a caso se há possibilidade de retorno ao hospital pelo serviço de emergência. Devido à baixa sensibilidade das fluoroquinolonas, é recomendado dar prioridade ao tratamento via emergência ou admissão ao hospital.

Legendas: IM = intramuscular; IV = intravenoso; VO = via oral; ATM = antimicrobiano; N/A = não se aplica

Fonte: Autor (2023)

Figura 7 - Fluxograma de tratamento empírico para infecções do trato urinário alto, indicação de internação



1 - Considera-se paciente crítico aquele com sinais de obstrução ou suspeita de choque séptico. Se a infecção for refratária ao regime antimicrobiano empírico estabelecido, fatores complicantes devem ser investigados.

2 - Vide tópico 5.1, item V.

3 - Não recomendado para: Idosos, gestantes, pacientes com insuficiência renal, transtornos do sistema nervoso, em uso conjunto de algumas cefalosporinas ou com alergia relatada a aminoglicosídeos.

4 - Se risco de MRSA, sugere-se associar vancomicina 15-20 mg/kg, 2-3x ao dia. Se risco de VRE, substituir vancomicina por linezolida 600 mg, 12/12h. Se risco de candidúria, sugere-se associar fluconazol

Legendas: ITU = infecção do trato urinário; MDR = multidroga resistente; IV = intravenoso; PIP/TAZ = piperacilina + tazobactam; MRSA = *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; VRE = *Enterococcus* resistente à vancomicina.

Fonte: Autor (2023)

7.2 ESTRATÉGIA DE GERENCIAMENTO PARA O HOSPITAL

Como visto, estabelecer protocolos está entre um dos objetivos centrais de um programa de gerenciamento de antimicrobianos de sucesso. Para isso, é necessário que haja atualizações a cada, pelo menos, dois anos, a fim de representar a realidade da instituição.

O papel do farmacêutico clínico como ator central junto ao infectologista na equipe de gerenciamento é de extrema importância para avaliar a efetividade e a segurança do tratamento antimicrobiano. O protocolo clínico pode ajudar dando respaldo tanto ao médico prescritor quanto à equipe de gerenciamento, padronizando o uso dos anti-infecciosos, dando respaldo nas intervenções, assim como, uma terapia mais apropriada ao paciente. Hoje, o HU-UFS/EBSERH possui o serviço de farmácia clínica, com pelo menos um farmacêutico responsável por cada unidade de cuidado/internação, assim como apoio de estagiários e residentes, todos coordenados com suporte do serviço de controle de infecções hospitalares (SCIH).

A avaliação de pacientes com ITU pode incluir, por exemplo, a avaliação dos Cinco “Ds”, isto é, diagnóstico certo (*right diagnosis*), medicamento certo (*right drug*), dose certa (*right dose*), posologia certa (*right dose and duration*) e de-escalamento (*de-escalation*) (GOEBEL; TRAUTNER; GRIGORYAN, 2021). O diagnóstico certo é um ponto muito importante, porque muitas doenças possuem sintomatologia parecidas com aquelas apresentadas nas ITUs. O cuidado especial deve se dar em idosos, onde os sintomas característicos de ITU podem estar mascarados com a condição clínica do paciente. Deve-se atentar tanto à análise da prescrição e resultados de exames laboratoriais, leitura de prontuário para investigar possíveis ajustes de dose quanto à função renal, hepática ou até ajuste de dose quanto ao peso (ajustes presentes nos apêndices). O de-escalamento deve ser guiado com auxílio do infectologista quando necessário, e guiado de acordo com os resultados dos exames laboratoriais e quadro clínico do paciente.

O ajuste de dose da vancomicina pela área sob a curva (vancocinemia) está em fase de estudo para implantação no Hospital. Como possui especificidades quanto ao horário de coleta, a orientação do farmacêutico clínico quanto à coleta à equipe de enfermagem é desejável.

O farmacêutico, tendo papel central no acompanhamento da farmacoterapia, possui as ferramentas necessárias para avaliar interações medicamentosas, incompatibilidades,

otimizar estratégias de dosagens de antimicrobianos baseado nos conceitos de farmacocinética e farmacodinâmica.

Outra medida possível é orientar os pacientes nas oportunidades de conciliação, sobre medidas não farmacológicas para evitar recorrência de ITUs. Assim, reduz-se o uso de antimicrobianos.

O acompanhamento dos pacientes com urocultura pendentes sob regime empírico devem ser acompanhados até a liberação do resultado. Caso positivo, o regime empírico deve ser corrigido conforme sensibilidade do isolado obtido. O laboratório de microbiologia da Unidade de Laboratório de Análises Clínicas (ULAC) libera resultados parciais do fluxo de identificação das bactérias isoladas na urocultura. Os parciais podem auxiliar na orientação do antimicrobiano selecionado, podendo haver descalonamento ou substituição para melhor cobertura de acordo com os achados.

Sempre que possível, o médico prescritor deve ser perguntado sobre possibilidade de troca para regime oral. Essas medidas podem impactar na resistência dos microrganismos no ambiente hospitalar, reduz os riscos da terapia do paciente e desonera a instituição.

Analisar os resultados das medidas tomadas também é importante. Indicadores como o DOT, a duração da terapia (LOT) e a dose diária definida (DDD) podem demonstrar uma mudança no perfil de uso dos antimicrobianos como resultado das intervenções da equipe de gerenciamento.

O protocolo a ser estabelecido deve partir de um PGA, de onde estão elencados os componentes essenciais. Entre os componentes, podemos citar os membros do PGA como time gestor e time operacional e seus papéis no uso racional de antimicrobianos. O HU-UFSC/EBSERH organiza os anti-infecciosos segundo a ferramenta AWaRe, em recomendados, alta vigilância, reservados e não recomendados. Os ATM recomendados são aqueles com bom espectro de atuação, baixo potencial de seleção de resistência, sendo normalmente recomendados como primeiras escolhas em terapia empírica. Os antimicrobianos de alta vigilância são onde há maior oportunidades de intervenção do PGA, já que tratam-se de ATM críticos para a saúde humana e possuem grande potencial de seleção de resistência. Os ATM reservados são aqueles efetivos nas ocasiões de suspeita ou positividade de infecção por organismos MDR (WHO, 2021)

7.3 LIMITAÇÕES NO DESENVOLVIMENTO DO PROTOCOLO.

Foi identificado no trabalho como uma grande limitação a dificuldade de traçar um perfil representativo da realidade que o HU-UFSC/EBSERH encontra-se atualmente. Como visto, o dado mais atual do Hospital é um retrato dos anos de 2011 a 2016, com isolados de mais de 10 anos de diferença para os dias de hoje, com limitação de isolados somente da comunidade.. É de se esperar que os fenótipos de resistência tenham mudado nos últimos anos, ainda mais após o contexto pandêmico, onde houve escalada do uso de antimicrobianos.

Apesar disso, já é observado um perfil desafiador para a Instituição, com alternativas via oral não mais recomendadas para o uso como terapia empírica, como é o caso da SMX/TMP e das cefalosporinas de primeira e segunda geração. A *K. pneumoniae* demonstrou um amplo perfil de resistência e pode-se esperar um tratamento mais dificultoso e com maiores chances de falha terapêutica devido à resistência nas populações onde essa bactéria é mais prevalente, como em homens adultos e mulheres acima de 59 anos (CORNELLI, 2018).

As principais alternativas via oral para tratamento empírico de ITU complicada já não são mais recomendadas, traçando um desafio de trazer os pacientes diariamente para receberem doses de antimicrobianos parenterais na emergência.

Alguns antimicrobianos poderiam trazer alternativas interessantes para a Instituição, como o caso do ertapenem e de algumas cefalosporinas como a cefpodoxima. Os resultados demonstram bons resultados de efetividade na literatura (GUPTA *et al*, 2010).

Como visto por Nicolle *et al* (2019), pesquisas também precisam avançar no sentido de gerar consensos no âmbito de triagem e indicação de tratamento nas diferentes condições de bacteriúria assintomática, assim como de estudos avaliando melhor as alternativas terapêuticas mais atuais nos diferentes grupos populacionais, como é o caso da fosfomicina.

As limitações específicas de estruturar e aplicar o Protocolo de Manejo para Pacientes com ITU envolvem principalmente dificuldades de aderência às medidas, a falta de recursos, principalmente humanos, para manter constante vigilância em todos os pacientes atendidos pelo Hospital. Educação continuada, divulgação dos dados na rede de comunicação da Instituição e treinamento do time gestor e time operacional podem ser alternativas para reduzir essas dificuldades (WHO, 2021; BRASIL, 2023).

8 CONCLUSÃO

As ITU são um importante alvo para o uso correto de antimicrobianos, já que estão entre as infecções mais comuns, inclusive das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS). Como visto, existem diversos desafios e questões a serem apuradas na prática clínica para que o melhor seguimento de terapia empírica seja selecionado.

Os dados epidemiológicos do hospital são limitados somente à porta da emergência, datando períodos anteriores ao contexto pandêmico do Sars CoV-2. Ainda assim, o cenário do Hospital já se mostra desafiador, com uropatógenos apresentando ampla resistência aos principais anti-infecciosos usados como tratamento empírico.

Mais trabalhos como o de Cornelli (2018) são necessários para elucidar o perfil dos patógenos da comunidade hospitalar do HU-UFSC/EBSERH, segundo os diferentes grupos populacionais. Outras pesquisas envolvendo medidas não farmacológicas também são necessárias para definir um consenso clínico de prevenção de ITUs.

A implantação de um serviço mais ampliado como de hospital-dia pode ajudar a incentivar o retorno do paciente ao hospital para realizar uma terapia empírica mais efetiva e enquanto espera por um resultado de cultura. Encaminhar paciente para unidade básica de saúde ou unidade de pronto atendimento poderia ser uma alternativa, se houvesse padronização de antimicrobianos na rede municipal das prefeituras das quais os pacientes do HU-UFSC/EBSERH provem.

Acompanhar os resultados, através de indicadores previstos pelo PGA estabelecido pela Instituição é de suma importância para comprovar adesão às medidas orientadas pelo protocolo, dando mais respaldo às intervenções realizadas pela equipe de gerenciamento de antimicrobianos.

Outros estudos sobre a posologia em diferentes populações para a fosfomicina são necessários para facilitar a recomendação desse tratamento. O Hospital poderia também estudar outras alternativas não padronizadas para dar mais opções terapêuticas para os pacientes com ITU complicada, como o ertapenem.

Por fim, estabelecer o protocolo de manejo de ITU pode trazer diversos benefícios para a instituição, para os profissionais envolvidos no tratamento e, principalmente, para o paciente. Se atualizado continuamente, com boa disponibilidade dos dados e uma equipe treinada, o protocolo pode servir de pilar para um gerenciamento de antimicrobianos efetivo para o HU-UFSC/EBSERH.

REFERÊNCIAS

ACOG - THE AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS (Eua) (org.). Committee Opinion No. 723: guidelines for diagnostic imaging during pregnancy and lactation. **Obstetrics & Gynecology**, [S.L.], v. 130, n. 4, p. 210-216, out. 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/aog.0000000000002355>

AYDIN, Abdullatif *et al.* **Recurrent urinary tract infections in women**. International Urogynecology Journal. Londres, RU, p. 795-804. 20 nov. 2014. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00192-014-2569-5>. Acesso em: 20 nov. 2022.

BENEVENT, Justine *et al.* First trimester pregnancy exposure to fosfomicin and risk of major congenital anomaly: a comparative study in the EFEMERIS database. **Infection**. [S.L.]. v. 51, n. 1, p. 137-146. 11 junho 2022. <https://doi.org/10.1007/s15010-022-01861-4>

BENT, Stephen *et al.* **Does This Woman Have an Acute Uncomplicated Urinary Tract Infection?** *Jama*, [S.L.], v. 287, n. 20, p. 2701, 22 maio 2002. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.287.20.2701>.

BRASIL. Ana Cristina Gales. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (org.). **Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos em Serviços de Saúde**: revisão 2023. Brasília: Anvisa, 2023. 75 p.

CAMERON, david. UNITED KINGDOM. DEPARTMENT OF HEALTH AND SOCIAL CARE. (ed.). **Prime Minister warns of global threat of antibiotic resistance**. 2014. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/news/prime-minister-warns-of-global-threat-of-antibiotic-resistance>. Acesso em: 07 jun. 2023.

CARDINALE, Brianna *et al.* **Retrospective Comparison of Cefdinir, Cephalexin, and Sulfamethoxazole-Trimethoprim in the Treatment of Outpatient Pediatric Urinary Tract Infections**. *Clinical Pediatrics*. Philadelphia. v. 62, n. 1, p. 47-54. <https://doi.org/10.1177/00099228221112055>

CORNELLI, Izadora. **Prevalência e Perfil de Sensibilidade Aos Antimicrobianos de Bactérias Isoladas de Paciente com Infecção do Trato Urinário (ITU) Atendidos no Hospital Universitário/UFSC**. 2018. 50 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Departamento de Análises Clínicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2018. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/199281/Izadora%20Cornelli%20rep.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 01 dez. 2022

CUNNINGHAM, F.G *et al.* General considerations and maternal evaluation. **Williams Obstetrics**. 24th ed. New York (NY): McGraw Hill Medical; 2014. p. 926-39. <https://obgyn.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1918§ionid=141464824>

CZEIZEL, Andrew E. *et al.* **Use of cephalosporins during pregnancy and in the presence of congenital abnormalities**: a population-based, case-control study. *American Journal Of*

Obstetrics And Gynecology, [S.L.], v. 184, n. 6, p. 1289-1296, maio 2001a. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1067/mob.2001.113905>.

CZEIZEL, Andrew E. et al. **Nitrofurantoin and congenital abnormalities**. European Journal of Obstetrics & Gynecology, [S.L.], v. 95, n. 1, p. 119-126, março 2001 b. E

DREKONJA, Dimitri M. et al. **Effect of 7 vs 14 Days of Antibiotic Therapy on Resolution of Symptoms Among Afebrile Men With Urinary Tract Infection**. Jama, [S.L.], v. 326, n. 4, p. 324-331, 27 jul. 2021. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.9899>.

DUARTE, Geraldo; MARCOLIN, Alessandra Cristina; QUINTANA, Silvana Maria; CAVALLI, Ricardo Carvalho. Infecção urinária na gravidez. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, [S.L.], v. 30, n. 2, p. 0-0, fev. 2008. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-72032008000200008>.

EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES (EBSERH). **Plano Diretor Estratégico 2021-2023**. Florianópolis, 21 dez, 2020. Brasil. Disponível em: <https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-sul/hu-ufsc/governanca/gestao-estrategica/PDE20212023HUUFSC.pdf>. Acesso em: 01 dez. 2022.

ERIKSEN, Bjarne C.. **A randomized, open, parallel-group study on the preventive effect of an estradiol-releasing vaginal ring (Estring) on recurrent urinary tract infections in postmenopausal women**. American Journal Of Obstetrics And Gynecology, [S.L.], v. 180, n. 5, p. 1072-1079, maio 1999. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378\(99\)70597-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378(99)70597-1).

FEKETE, Thomas; HOOTON, Thomas M. **Asymptomatic bacteriuria in adults**. 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/asymptomatic-bacteriuria-in-adults?search=pielonefrite&opicRef=8065&source=see_link. Acesso em: 20 nov. 2022.

FIHN, S. D. et al. **Association between Use of Spermicide-coated Condoms and Escherichia coli Urinary Tract infection in Young Women**. American Journal Of Epidemiology, [S.L.], v. 144, n. 5, p. 512-520, 1 set. 1996. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a008958>.

FIHN, Stephan D. et al. **Use of Spermicide-Coated Condoms and Other Risk Factors for Urinary Tract Infection Caused by Staphylococcus saprophyticus**. Archives Of Internal Medicine, [S.L.], v. 158, n. 3, p. 281, 9 fev. 1998. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.158.3.28>

FLORES-MIRELES, Ana L.; WALKER, Jennifer N.; CAPARON, Michael; HULTGREN, Scott J.. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. **Nature Reviews Microbiology**, [S.I.], v. 13, n. 5, p. 269-284, 8 abr. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro3432>.

FLORES-MIRELES, Ana; HREHA, Teri N.; HUNSTAD, David A.. Pathophysiology, Treatment, and Prevention of Catheter-Associated Urinary Tract Infection. **Topics In Spinal Cord Injury Rehabilitation**. [S.I.], p. 228-240. Summer, 2019. <https://doi.org/10.1310%2Fsci2503-228>.

FOXMAN, Betsy. Urinary Tract Infection Syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. **Infectious Disease Clinics Of North America**. Washington Heights, p. 1-13. mar. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2013.09.003>.

GARBIS, Hanneke; VAN TONNINGEN, Margreet Rost; REUVERS, Minke. **Anti-infective Agents**. In: SCHAEFER, Christof; PETERS, Paul; MILLER, Richard K.. *Drugs During Pregnancy and Lactation*. 2. ed. San Diego, Ca: Elsevier, 2007. Cap. 26. p. 124-168. Disponível em: <https://pharmacy.frigoplus.co.rs/wp-content/uploads/2015/04/Drugs-During-Pregnancy-and-Lactation-2nd-Edition-Treatment-Options-and-Risk-Assessment.pdf>. Acesso em: 07 jun. 2023.

GIUGLIANI, E. R. J. et al., **Amamentação e Uso de Medicamentos e Outras Substâncias**. 2ª edição, Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/publicacoes/amamentacao_uso_medicamentos_2ed.pdf. Acesso em: 07 jun. 2023.

GUPTA, Kalpana et al.,. **Short-Course Nitrofurantoin for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis in Women**. *Archives of Internal Medicine*, v. 167, n. 20, p. 2207-2212. 12 Nov. 2007. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.20.2207>.

GUPTA, Kalpana *et al.* 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, 1 mar. 2011. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciq257>.

GUPTA, Kalpana. **Urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in pregnancy**. 2022a. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/urinary-tract-infections-and-asymptomatic-bacteriuria-in-pregnancy?search=pielonefrite&topicRef=16109&source=see_link#H5. Acesso em: 20 nov. 2022.

GUPTA, Kalpana. **Recurrent simple cystitis in women**. 2022b. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/recurrent-simple-cystitis-in-women?search=pielonefrite&topicRef=16109&source=see_link#H17. Acesso em: 20 nov. 2022.

GUPTA, Kalpana. **Acute complicated urinary tract infection (including pyelonephritis) in adults**. 2022c. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/acute-complicated-urinary-tract-infection-including-pyelonephritis-in-adults?search=pielonefrite&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2417976538. Acesso em: 20 nov. 2022.

GUPTA, Kalpana. **Acute simple cystitis in adult males**. 2022d. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/acute-simple-cystitis-in-adult-males?search=pielonefrite&topicRef=16109&source=see_link#H12810275. Acesso em: 20 nov. 2022.

HARDING, Chris et al. **Alternative to prophylactic antibiotics for the treatment of recurrent urinary tract infections in women**: multicentre, open label, randomized,

non-inferiority trial. *Bmj*, [S.L.], v. 376, n. 8329, p. 1-11, 9 mar. 2022. *BMJ*. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj-2021-0068229>.

HAILEY, Francis J et al. **Foetal Safety of Nitrofurantoin Macrocrystals Therapy during Pregnancy**: a retrospective analysis. *Journal Of International Medical Research*, [S.L.], v. 11, n. 6, p. 364-369, nov. 1983. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/030006058301100608>.

HENRY, D. et al. Treatment of Community-Acquired Acute Uncomplicated Urinary Tract Infection with Sparfloxacin versus Ofloxacin. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**. [S.I.], p. 2262-2266. set. 1998. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC105806/pdf/ac002262.pdf>. Acesso em: 07 jun. 2023.

HOOTON, Thomas M. **Amoxicillin-Clavulanate vs Ciprofloxacin for the Treatment of Uncomplicated Cystitis in Women: A Randomized Trial**. *JAMA*. v. 293, n. 8, p. 949-955. 23 fev. 2005. <https://doi.org/10.1001/jama.293.8.949>

HOOTON, Thomas M. **Uncomplicated Urinary Tract Infection**. *New England Journal Of Medicine*, [S.L.], v. 366, n. 11, p. 1028-1037, 15 mar. 2012. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmcp1104429>.

HOOTON, Thomas M. et al. **Effect of Increased Daily Water Intake in Premenopausal Women With Recurrent Urinary Tract Infections**. *Jama Internal Medicine*, [S.L.], v. 178, n. 11, p. 1509-1515, 1 nov. 2018. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.4204>.

HOOTON, Thomas M; GUPTA, Kalpana. **Acute simple cystitis in women**. 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/acute-simple-cystitis-in-women?source=mostViewed_wid_get. Acesso em: 20 nov. 2022.

INGHAM, B. et al. Arthropathy induced by antibacterial fused N-alkyl-4-pyridone-3-carboxylic acids. **Toxicology Letters**, [S.L.], v. 1, n. 1, p. 21-26, jul. 1977. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0378-4274\(77\)90016-9](http://dx.doi.org/10.1016/0378-4274(77)90016-9).

IRAVANI, A., et al. **A Trial Comparing Low-Dose, Short-Course Ciprofloxacin and Standard 7 Day Therapy with Co-Trimoxazole or Nitrofurantoin in the Treatment of Uncomplicated Urinary Tract Infection**. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 43, p. 67-75, 1 Mar. 1999.

JUNG, Carrie; BRUBAKER, Linda. **The Etiology and Management of Recurrent Urinary Tract Infections in Postmenopausal Women**. *Climateric: the journal of the International Menopause Society*. San Diego, p. 242-249. 22 jun. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6629580/pdf/nihms-1012015.pdf>. Acesso em: 20 nov. 2022.

KAWASHIMA, Akira; LEROY, Andrew J. Radiologic evaluation of patients with renal infections. **Infectious Disease Clinics Of North America**, [S.L.], v. 17, n. 2, p. 433-456, jun. 2003. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0891-5520\(03\)00007-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0891-5520(03)00007-2).

KODNER, Charles M; GUPTON, Emily K. Thomas. Recurrent urinary tract infections in women: diagnosis and management. **American Family Physician**. [S.I.], p. 638-643. 15 set. 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20842992/>. Acesso em: 01 dez. 2022.

LANFRANCO, Odaliz Abreu; ALANGADEN, George J.. Genitourinary Tract Infections. **Microbiology Spectrum**. [S.I.], p. 4-19. 15 jul. 2016. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.DMIH2-0019-2015>.

LEE, Monica et al. **Urinary tract infections in pregnancy**. Canadian Family Physician. [S.I.], p. 853-854. jun. 2008. Disponível em: <https://www.cfp.ca/content/54/6/853.long>. Acesso em: 07 jun. 2023.

LEIGH, Alexander P., et al. “Cefdinir versus Cefaclor in the Treatment of Uncomplicated Urinary Tract Infection.” **Clinical Therapeutics**, v. 22, n. 7, July 2000, p. 818–825, [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(00\)80054-5](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(00)80054-5).

MEYRIER, Alain; FEKETE, Thomas. **Acute Bacterial Prostatitis**. 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/acute-bacterial-prostatitis?search=prostatite&source=search_result&selectedTitle=1~67&usage_type=default&display_rank=1. Acesso em: 20 nov. 2022.

MONURIL: **fosfomicina trometamol** [bula do medicamento]. Dr. Helcio Garcia de Souza. São Paulo: Zambon Laboratórios Farmacêuticos LTDA. 2022. Disponível em: <https://www.saudedireta.com.br/catinc/drugs/bulas/monuril.pdf>. Acesso em 07 jun 2023

MYLONAS, Ioannis. Antibiotic chemotherapy during pregnancy and lactation period: aspects for consideration. Archives Of Gynecology And Obstetrics, [S.L.], v. 283, n. 1, p. 7-18, 3 set. 2010. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-010-1646-3>.

NICOLLE, Lindsay E.. Urinary Tract Infection. **Critical Care Clinics**, [S.L.], v. 29, n. 3, p. 699-715, jul. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2013.03.014>.

NICOLLE, Lindsay e et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 update by the infectious diseases society of america. **Clinical Infectious Diseases**, [S.L.], p. 699-715, 21 mar. 2019. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciy1121>.

O'NEILL, Jim (org.). **Tackling Drug-Resistant Infections Globally**: Final report and recommendations. [S.I]: Wellcome Trust, 2016. 84 p. Disponível em: https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf. Acesso em: 01 dez. 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Organização das Nações Unidas (ONU). **Precauções básicas**: higienização das mãos. higienização das mãos. 2022. Disponível em: <https://openwho.org/courses/IPC-HH-pt?locale=pt-BR>. Acesso em: 01 dez. 2022.

PATERSON, David L. “Collateral Damage” from Cephalosporin or Quinolone Antibiotic Therapy.” **Clinical Infectious Diseases** [S.L.], v. 38, n. 4, p. 341-345. 15 May 2004, <https://doi.org/10.1086/382690>. Accessed 1 June 2021.

PÉREZ, Roi Piñeiro *et al.* Recomendaciones sobre el diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria. **Anales de Pediatría**, [S.L.], v. 90, n. 6, p. 400.1-400.9, jun. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.02.009>.

PETERSON, Janet *et al.* A Double-Blind, Randomized Comparison of Levofloxacin 750 mg Once-Daily for Five Days With Ciprofloxacin 400/500 mg Twice-Daily for 10 Days for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections and Acute Pyelonephritis. **Urology**, [S.L.], v. 71, n. 1, p. 17-22, jan. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2007.09.002>.

PIMENTEL, F.L., *et al.* **Efficacy and Safety of Norfloxacin 800 Mg Once-Daily versus Norfloxacin 400 Mg Twice-Daily in the Treatment of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Double-Blind, Randomized Clinical Trial.** *Journal of Chemotherapy*, v. 10, n. 2, p. 122–127. Jan. 1998, <https://doi.org/10.1179/joc.1998.10.2.122>.

RAZ, Raul; STAMM, Walter E.. A Controlled Trial of Intravaginal Estriol in Postmenopausal Women with Recurrent Urinary Tract Infections. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 329, n. 11, p. 753-756, 9 set. 1993. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejm199309093291102>.

RAZ, R. *et al.* Empiric Use of Trimethoprim-Sulfamethoxazole (TMP-SMX) in the Treatment of Women with Uncomplicated Urinary Tract Infections, in a Geographical Area with a High Prevalence of TMP-SMX-Resistant Uropathogens. **Clinical Infectious Diseases**, [S.L.], v. 34, n. 9, p. 1165-1169, maio 2002. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1086/339812>.

SHEINFELD, Joel *et al.* **Association of the Lewis Blood-Group Phenotype with Recurrent Urinary Tract Infections in Women.** *New England Journal Of Medicine*, [S.L.], v. 320, n. 12, p. 773-777, 23 mar. 1989. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejm198903233201205>

SMAILL, Fiona M; VAZQUEZ, Juan C. **Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy.** *Cochrane Database Of Systematic Reviews*, [S.L.], v. 2019, n. 11, p. 1-50, 25 nov. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd000490.pub4>.

SMELOV, Vitaly; NABER, Kurt; JOHANSEN, Truls E. Bjerklund. **Improved Classification of Urinary Tract Infection: Future considerations.** *European Urology Supplements*, [S.L.], v. 15, n. 4, p. 71-80, jul. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.eursup.2016.04.002>. Acesso em: 01 dez. 2022.

TALAN, David A. *et al.* Comparison of Ciprofloxacin (7 Days) and Trimethoprim-Sulfamethoxazole (14 Days) for Acute Uncomplicated Pyelonephritis in Women. *Jama*, [S.L.], v. 283, n. 12, p. 1583-1590, 22 mar. 2000. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.283.12.1583>.

WALKER, Emily *et al.* Clinical Management of an Increasing Threat: outpatient urinary tract infections due to multidrug-resistant uropathogens. **Clinical Infectious Diseases**, [S.L.], v. 63,

n. 7, p. 960-965, 16 jun. 2016. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciw396>.

WARREN, John W. et al. Guidelines for Antimicrobial Treatment of Uncomplicated Acute Bacterial Cystitis and Acute Pyelonephritis in Women. **Clinical Infectious Diseases**, [S.L.], v. 29, n. 4, p. 745-758, out. 1999. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1086/520427>.

WIDMER, M. et al. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 11 nov. 2015. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000491.pub3>

WILSON, Michael L.; GAIDO, Loretta. Laboratory Diagnosis of Urinary Tract Infections in Adult Patients. *Clinical Infectious Diseases*, [S.L.], v. 38, n. 8, p. 1150-1158, 15 abr. 2004. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1086/383029>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) (Geneva) (org.). **Antimicrobial Stewardship Programmes in Health-Care Facilities in Low- and Middle-Income Countries: a WHO practical toolkit. A WHO Practical Toolkit.** 2019. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329404/9789241515481-eng.pdf>. Acesso em: 19 nov. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). United Nations (UN) (Geneva) (org.). **AWaRe classification: WHO access, watch, reserve, classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use.** 2021. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification>. Acesso em: 28 jun. 2023.

APÊNDICES

Apêndice A - Tabela com ajuste de dose segundo função renal:

(continua)

Antimicrobiano	Posologia	Clearance Creatinina	Ajuste
Amicacina	15 mg/kg IV, 24/24h	40-59 mL/min	15 mg/kg IV, 36/36h
		20-39 mL/min	15 mg/kg IV, 48/48h
		< 20 mL/min	7,5 mg/kg IV, 48/48h
	7,5 mg/kg IV, 12/12h	Hemodiálise	+ 3,75 mg/kg PD
Amoxicilina + clavulanato	625 mg VO, 8/8h	10-30 mL/min	625 mg VO, 12/12h
		< 10 mL/min	625 mg VO, 24/24h
Ceftriaxona	Sem ajuste quanto a função renal		
Ciprofloxacino	500 mg VO, 12/12h	5-29 mL/min	500 mg VO, 24/24h
	400 mg IV, 12/12h	5-29 mL/min	400 mg IV, 24/24h
Fosfomicina	Sem ajuste quanto a função renal		
Gentamicina	5 mg/kg IM/IV, 24/24h	40-59 mL/min	5 mg/kg IM/IV, 36/36h
		20-39 mL/min	5 mg/kg IM/IV, 48/48h
		< 19 mL/min	Não recomendado.
Levofloxacino	750 mg VO/IV, 24/24h	20-49 mL/min	750 mg VO/IV, 48/48h
		< 20 mL/min	500 mg IV, 48/48h, após dose plena
Linezolida	Sem ajuste quanto a função renal		

Apêndice A - Tabela com ajuste de dose segundo função renal:

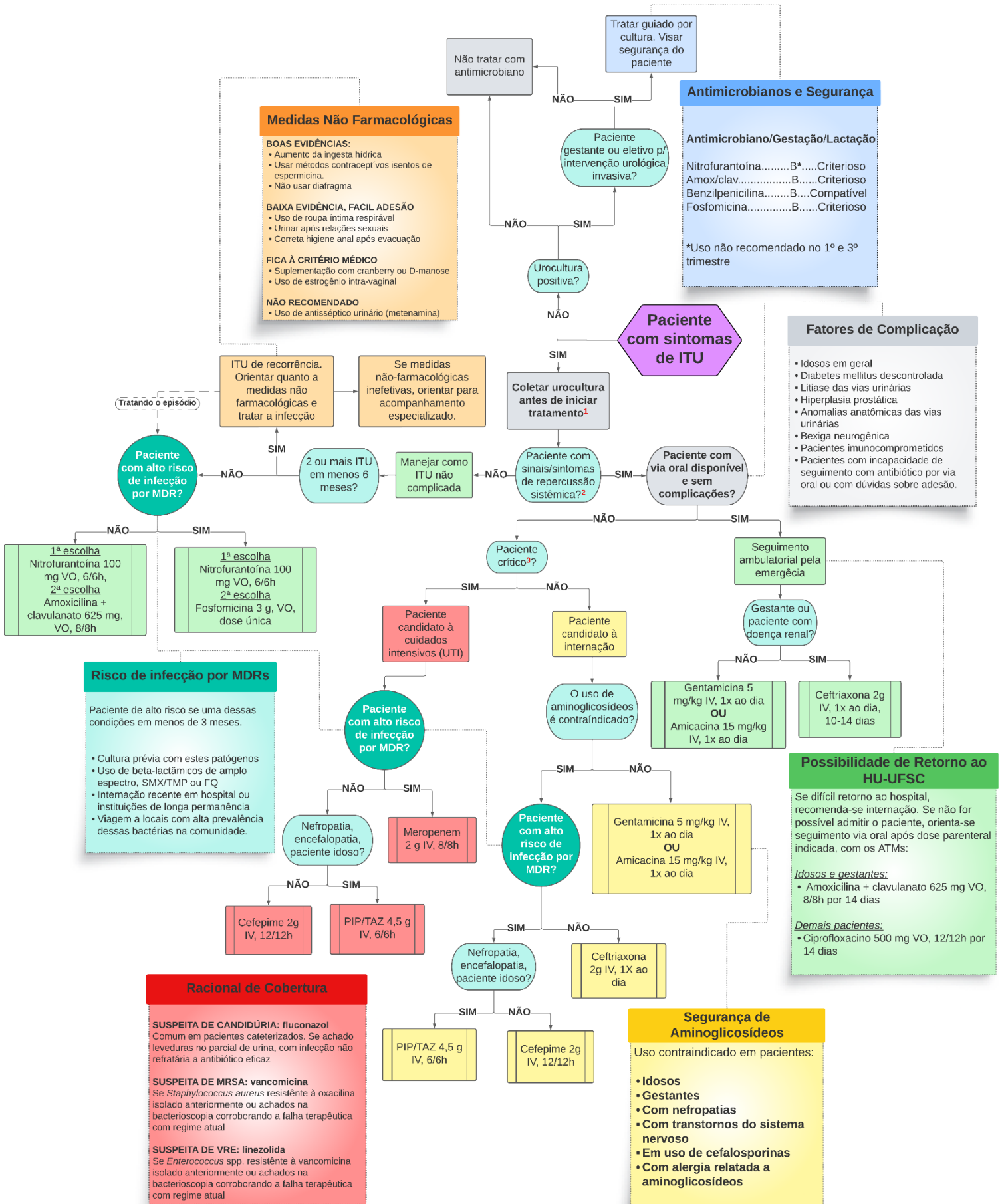
(conclusão)

Antimicrobiano	Posologia	Clearance Creatinina	Ajuste
Meropenem	1 g IV, 8/8h	25-50 mL/min	1 g IV, 12/12h
		10-25 mL/min	0,5 g IV, 12/12h
		< 10 mL/min	0,5 g IV, 24/24h
Nitrofurantoína	Sem ajuste renal. Uso não recomendado se ClCr < 30 mL/min		
PIP/TAZ	4,5 g IV, 6/6g	20-40 mL/min	4,5 g IV, 8/8h
		< 20 mL/min	4,5 g IV, 12/12h
SMX/TMP	960 mg VO, 12/12h	< 30 mL/min	480 mg VO, 12/12h, após dose plena
Vancomicina	Ajustar conforme ASC (vancocinemia)		

Legendas: VO = via oral; IM = intramuscular; IV = intravenoso; ClCr = *clearance* de creatinina; PIP/TAZ = piperacilina + tazobactam; SMX/TMP = sulfametoxazol + trimetoprima; ASC = área sob a curva

Fonte: Retirado de Micromedex®; Sanford® e Uptodate® (Lexicomp®) (2023)

Apêndice B - Fluxograma de manejo de ITU no HU-UFSC/EBSERH



1 - Para pacientes mulheres jovens, com primeiro episódio de ITU simples, não é necessário a coleta de urocultura.

2 - Suspeita-se de ITU complicada quando febre maior 37,7 °C, calafrios, dor de flanco e rigidez costovertebral, desmaios, êmese.

3 - Paciente crítico quando há redução de diurese ou do clearance de creatinina, ou com suspeita de choque séptico.

Legendas: ITU = infecção do trato urinário; MDR = multirresistente; UTI = unidade de tratamento intensivo; VO = via oral; IV = intravenoso;

Fonte: Autor (2023)