



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Aline Ester Soares Gomes

**Bacteriúria em crianças com mielomeningocele: etiologia segundo
idade e sexo e tendência no perfil de susceptibilidade
antimicrobiana**

Rio de Janeiro

2021

Aline Ester Soares Gomes

Bacteriúria em crianças com mielomeningocele: etiologia segundo idade e sexo e tendência no perfil de susceptibilidade antimicrobiana

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora: Prof.^a Dra. Ana Cláudia de Paula Rosa Ignácio
Coorientador: Prof. Dr. Antônio Carlos Monteiro Ponce de Leon

Rio de Janeiro

2021

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/CBA

G633 Gomes, Aline Ester Soares.
Bacteriúria em crianças com mielomeningocele: etiologia segundo idade e sexo e tendência no perfil de susceptibilidade antimicrobiana / Aline Ester Soares Gomes – 2021.

81 f.

Orientadora: Ana Cláudia de Paula Rosa Ignácio.

Coorientador: Antônio Carlos Monteiro Ponce de Leon.

Dissertação (mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Trato urinário – Infecções – Epidemiologia – Teses. 2. Resistência microbiana a medicamentos – Teses. 3. Mielomeningocele – Complicações e sequelas – Teses. 4. Infecções por *Escherichia coli* – Epidemiologia – Teses. I. Ignácio, Ana Cláudia de Paula Rosa. II. Ponce de Leon, Antônio Carlos Monteiro. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 615.015.8:616.98-053.2

Bibliotecária: Kalina Silva CRB7/4377

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Aline Ester Soares Gomes

Bacteriúria em crianças com mielomeningocele: etiologia segundo idade e sexo e tendência no perfil de susceptibilidade antimicrobiana

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 06 de outubro de 2021.

Orientadora:

Prof.^a Dra. Ana Cláudia de Paula Rosa Ignácio
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Coorientador:

Prof. Dr. Antônio Carlos Monteiro Ponce de Leon
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Banca Examinadora:

Prof. Dr. José Augusto Adler Pereira
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Márcio Neves Bóia
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof.^a Dra. Beatriz Meurer Moreira
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2021

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus filhos, Heitor e Helena, que me inundam diariamente com o maior amor que existe no mundo.

AGRADECIMENTOS

A Deus por esta conquista.

Ao meu amado Lucas, pelo amor, companheirismo, incentivo e compreensão. Por me fazer questionar, me mostrar sempre além. Por caminhar comigo e tornar a viagem mais leve.

Aos meus queridos pais, Jaeder e Carmem, exemplos de simplicidade, dedicação e comprometimento. Esta trajetória só foi possível pois sua construção se iniciou em alicerce sólido.

Ao meu irmão Hebert, pelo amor e cuidado. À Dani e Davi, pelo carinho.

À minha amada vovó Maria pela fé, pelo exemplo de garra e pela sabedoria que dispensa qualquer título.

A todos os meus familiares, que mesmo de longe me apoiaram.

À UERJ por me acolher e me fazer reviver as memórias do tempo de graduação. A todos seus colaboradores que resistem bravamente às adversidades e não poupam esforços para continuar a oferecer ensino de qualidade aos seus alunos.

À estimada Professora orientadora Ana Cláudia, que se mostrou receptiva e acolhedora desde o primeiro contato. Por toda sua paciência, compreensão e incentivo do início ao fim. Por ter me conduzido nesta importante etapa da minha vida acadêmica.

Ao Professor coorientador Ponce, pelo acolhimento e ensinamentos.

Ao Professor José, meu primeiro contato na UERJ, por seu acolhimento e suas considerações tão valiosas em várias fases deste projeto.

Aos professores da banca do Seminário de Acompanhamento, pelas considerações relevantes.

A cada professor e colaborador dos programas de Pós Graduação em Ciências Médicas (PGCM), Pós Graduação em Saúde Coletiva do Instituto de Medicina Social (PGSC/IMS) e demais programas de pós-graduação da UERJ, por todo conhecimento compartilhado.

Aos colegas do mestrado da UERJ que fizeram parte da minha trajetória, por me possibilitarem conviver com outras gerações, outras formações e outras ideias.

Por compartilharem comigo seus projetos e me acolherem no meu retorno à vida acadêmica.

À Rede SARAH, por me apresentar sua forma exclusiva de cuidar dos pacientes, com foco no seu potencial e não em suas dificuldades. Por prestar atendimento de excelência e permitir a execução no nosso trabalho da melhor forma possível. Por viabilizar a execução deste projeto.

Aos colegas do SARAH, em especial aos amigos da Patologia, pelo incentivo, apoio e compreensão.

À minha querida amiga lusca, minha grande incentivadora. Sempre me apoiou, me ergueu, acreditou e me fez acreditar em mim. A cada sinal de cansaço e esgotamento, sempre me dizia as palavras certas que me fizeram superar e chegar até aqui.

RESUMO

GOMES, Aline Ester Soares. *Bacteriúria em crianças com mielomeningocele: etiologia segundo idade e sexo e tendência no perfil de susceptibilidade antimicrobiana*. 2021. 81 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2021.

Crianças com mielomeningocele (MMC) frequentemente apresentam anormalidade no funcionamento vesical, conhecida como bexiga neurogênica (BN). O funcionamento vesical e esfinteriano descoordenado e a prática de cateterismo intermitente favorecem a colonização e infecção do trato urinário nesses pacientes. O conhecimento do perfil microbiológico urinário de crianças com MMC são escassos, apesar de sua importância epidemiológica. Os objetivos do estudo foram analisar a evolução da frequência e da resistência aos antimicrobianos dentre uropatógenos de crianças com MMC atendidas em um centro de reabilitação do Rio de Janeiro entre os anos 2010 e 2017. Foram incluídos no estudo 943 amostras de urina de 409 crianças entre zero e 15 anos de idade, coletadas pela técnica asséptica de cateterismo vesical. As amostras foram semeadas nos meios de Columbia e MacConkey. A identificação bacteriana e antibiograma dos organismos com contagem de colônias superior a 10^4 UFC/mL foram realizados no Vitek 2 Compact. Houve crescimento microbiano em 693 culturas (73,5%). Maior positividade foi encontrada entre meninas (83,5% versus 64,2%; $p < 0,001$). A frequência das culturas positivas é diretamente proporcional a idade. Foram isoladas 842 amostras de microrganismos, sendo os mais frequentes *Escherichia coli* (55,8%), *Klebsiella pneumoniae* (14,3%), *Enterococcus faecalis* (9,9%) e *Proteus mirabilis* (4,9%). As meninas apresentaram maior frequência de *E. coli* que pacientes do sexo masculino (65,2% versus 43,9%; $p < 0,001$). Foram observados elevados percentuais de resistência à ampicilina (56,3%), cefalotina (46,1%), ácido nalidíxico (28,3%), levofloxacino (29,9%) e sulfametoxazol-trimetoprima (38,0%) entre as amostras de *E. coli*. A resistência acumulada entre as amostras de *E. coli* dos meninos foi superior às das meninas ($p = 0,04$). Foi observada tendência de aumento da resistência em acompanhamento à idade para amoxicilina-ácido clavulânico ($p = 0,02$), cefuroxima ($p < 0,01$), ceftriaxona ($p = 0,05$), ácido nalidíxico ($p < 0,01$), ciprofloxacino ($p < 0,01$), levofloxacino ($p = 0,02$) e norfloxacino ($p < 0,01$). Não foi observada tendência de na resistência a nenhuma classe antimicrobiana. O fenótipo ESBL foi detectado em 5,2% das amostras de *E. coli* e em 2,6% de *K. pneumoniae*. Não foi observada diferença entre frequência de *E. coli* produtora de ESBL entre meninos e meninas nem tendência de aumento ou redução deste fenótipo. 21,7% das amostras de *Enterobacteriaceae* foram classificadas como multirresistentes (MR) e 28,5% das amostras de *E. coli* foram MR. Não foi observada diferença entre frequência de *E. coli* MR devido ao sexo. Tendência de aumento de MR em relação à idade foi encontrada entre os meninos ($p = 0,03$).

Palavras chave: Bacteriúria. Infecções do trato urinário. Mielomeningocele. Bexiga neurogênica. Resistência a antimicrobianos. *Escherichia coli*.

ABSTRACT

GOMES, Aline Ester Soares. *Bacteriuria in mielomeningocele children: etiology according to age and sex and trends in antimicrobial susceptibility*. 2021. 81 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2021.

Myelomeningocele (MMC) children often have abnormal bladder function, known as neurogenic bladder (BN). The uncoordinated bladder-sphincter functioning and the use of clean intermittent catheterization contributes to urinary tract colonization and infection in these patients. Knowledge of the urinary microbiological profile of MMC children is sparse, despite its epidemiological importance. The aim of the study was to evaluate the prevalence and the antimicrobial resistance pattern of uropathogens of MMC children in a rehabilitation center in Rio de Janeiro - Brazil between 2010 and 2017. This retrospective study included 943 catheterized urine samples from 409 children aged between zero and 15 years, 454 from girls and 489 from boys, with aseptic technique. Cultures were performed using 5% sheep blood Columbia agar plate and MacConkey agar plate. The bacterial identification and susceptibility tests of those containing more than 10^4 CFU/mL were performed in Vitek 2 Compact. A total of 693 positives cultures were included in this analysis. In 559 (59.3%) grew one uropathogen and 134 (19.3%) had mixed growth. Positives cultures were significantly more prevalent in girls (83.5% versus 64.2%; $p < 0.001$). The prevalence of positives cultures is directly proportional to age ($p < 0.001$). 842 samples of microorganisms were isolated. *Escherichia coli* was the most common (55.8%), followed by *Klebsiella pneumoniae* (14.3%), *Enterococcus faecalis* (9.9%) and *Proteus mirabilis* (4.9%). Girls had more *E. coli* than boys (65.2% versus 43.9%; $p < 0.001$). On the other hand, bacteriuria by others *Enterobacterales* is higher in boys (*K. pneumoniae* and *P. mirabilis*: $p < 0.001$). The highest *E. coli* resistance to tested antimicrobials was seen for ampicillin (56.3%), cephalotin (46.1%), nalidixic acid (28.3%), levofloxacin (29.9%) and sulfamethoxazole-trimethoprim (38.0%). The overall *Escherichia coli* resistance from boys was higher than from girls ($p = 0.04$). There was a correlation between age and resistance. Increased resistance with age was observed to amoxicillin-clavulanic acid ($p = 0.02$), oral and parenteral cefuroxime ($p < 0.01$), ceftriaxone ($p = 0.05$), nalidixic acid ($p < 0.01$), ciprofloxacin ($p < 0.01$), levofloxacin ($p = 0.02$) and norfloxacin ($p < 0.01$). *E. coli* did not show significantly changes in the resistance to tested antimicrobials over the study period. The ESBL phenotype was detected in 5.2% of *E. coli* and in 2.6% of *K. pneumoniae*. There was no difference between the frequency of ESBL-producing *E. coli* between boys and girls, neither significantly changes in this phenotype prevalence between 2010 and 2017. Among the *Enterobacteriaceae*, 21.7% were multidrug-resistant (MR) and 28.5% of the *E. coli* were MR. There was no difference in prevalence of *E. coli* MR between boys and girls. Increasing MR with age in boys was observed over the study period ($p = 0.03$).

Keywords: Bacteriuria. Urinary tract infections. Myelomeningocele. Neurogenic bladder. Antimicrobial resistance. *Escherichia coli*.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1 – Proporção de culturas de urina de crianças com mielomeningocele com crescimento de microrganismos por categoria de idade e sexo | 38 |
| Figura 2 – Proporção de culturas de urina de crianças com mielomeningocele com crescimento de microrganismos por sexo e ano | 39 |
| Figura 3 – Frequência dos microrganismos isolados em maior número de urina de crianças com mielomeningocele por ano | 42 |
| Figura 4 – Frequência da resistência das amostras de <i>Escherichia coli</i> isoladas de urina de crianças com mielomeningocele nos anos 2010 a 2017 por categorias de idade em anos | 46 |
| Figura 5 – Frequência da resistência das amostras de <i>Escherichia coli</i> isoladas de urina de crianças com mielomeningocele às classes dos antimicrobianos nos anos 2010 a 2017 por ano | 48 |
| Figura 6 – Frequência de amostras de <i>Escherichia coli</i> produtoras de ESBL isoladas de urina de crianças com mielomeningocele nos anos 2010 a 2017 por ano | 51 |
| Figura 7 – Frequência de amostras de <i>Escherichia coli</i> multirresistentes isoladas de urina de crianças com mielomeningocele nos anos 2010 a 2017 por ano | 53 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1 – Distribuição de uroculturas de crianças com mielomeningocele por sexo e categorias de idade em anos | 37 |
| Tabela 2 – Distribuição de culturas de urina monomicrobianas e polimicrobianas de crianças com mielomeningocele por sexo | 39 |
| Tabela 3 – Distribuição de culturas de urina polimicrobianas de crianças com mielomeningocele por sexo e categorias de idade em anos | 40 |
| Tabela 4 – Frequência dos microrganismos isolados de urina de crianças com mielomeningocele por sexo | 41 |
| Tabela 5 – Distribuição da frequência dos microrganismos isolados de urina de crianças com mielomeningocele por categorias de idade em anos | 43 |
| Tabela 6 – Distribuição da frequência de resistência aos antimicrobianos entre amostras de Escherichia coli isoladas de urina de crianças com mielomeningocele por sexo e idade em anos | 45 |
| Tabela 7 – Distribuição da frequência de resistência às classes de antimicrobianos entre amostras de Escherichia coli isoladas de urina de crianças com mielomeningocele entre os anos 2010 a 2017 por ano | 47 |
| Tabela 8 – Distribuição da frequência de resistência às classes de antimicrobianos entre amostras de Escherichia coli isoladas de urina de crianças com mielomeningocele nos períodos 2010 a 2013 e 2014 a 2017 | 49 |
| Tabela 9 – Distribuição da frequência de amostras de Escherichia coli produtoras de ESBL isoladas de urina de crianças com mielomeningocele por sexo e categorias de idade em anos | 50 |
| Tabela 10 – Distribuição da frequência de amostras de Escherichia coli multirresistentes isoladas de urina de crianças com mielomeningocele por sexo e categorias de idade em anos | 52 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|----------------------|---|
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| ATCC | <i>American Type Culture Collection</i> |
| BA | Bacteriúria assintomática |
| BGN | Bacilo Gram-negativo |
| BGP | Bacilo Gram-positivo |
| BLDB | <i>Beta-lactamase Data Base</i> |
| BN | Bexiga neurogênica |
| CEP/APS | Comitê de Ética em Pesquisa da Associação das Pioneiras Sociais |
| CID | Classificação Internacional de Doenças |
| CDC | <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> |
| CIL | Cateterismo intermitente limpo |
| CLSI | <i>Clinical Laboratory and Standards Institute</i> |
| DFNT | Defeitos no fechamento do tubo neural |
| <i>E. coli</i> | <i>Escherichia coli</i> |
| <i>E. faecalis</i> | <i>Enterococcus faecalis</i> |
| ECDC | <i>European Centre for Disease Prevention and Control</i> |
| ESBL | <i>Extended-Spectrum Beta-Lactamase</i> |
| IDSA | <i>Infections Diseases Society of America</i> |
| ITU | Infecção do trato urinário |
| <i>K. pneumoniae</i> | <i>Klebsiella pneumoniae</i> |
| <i>K. oxytoca</i> | <i>Klebsiella oxytoca</i> |
| MDR | <i>Multidrug-resistant</i> |
| MMC | Mielomeningocele |
| MR | Multirresistente |
| NICE | <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| PBP | Proteína ligadora de penicilina |
| PDR | <i>Pandrug-resistant</i> |
| <i>P. mirabilis</i> | <i>Proteus mirabilis</i> |
| RDC | Resolução da Diretoria Colegiada |

| | |
|----------------------|---|
| <i>S. agalactiae</i> | <i>Streptococcus agalactiae</i> |
| spp. | Espécies |
| SBP | Sociedade Brasileira de Pediatria |
| SBU | Sociedade Brasileira de Urologia |
| UFC/mL | Unidades formadoras de colônias por mililitro |
| XDR | <i>Extensively drug-resistant</i> |

SUMÁRIO

| | | |
|-------|--|----|
| | INTRODUÇÃO | 14 |
| 1 | JUSTIFICATIVA | 28 |
| 2 | OBJETIVOS | 29 |
| 2.1 | Geral | 29 |
| 2.2 | Específicos | 29 |
| 3 | MATERIAL E MÉTODOS | 30 |
| 3.1 | Desenho do estudo | 30 |
| 3.2 | População do estudo e critérios de inclusão e exclusão | 30 |
| 3.3 | Coleta e processamento dos espécimes de urina | 31 |
| 3.4 | Identificação dos microrganismos e teste de susceptibilidade aos antimicrobianos | 32 |
| 3.5 | Detecção de amostras de <i>Enterobacteriaceae</i> produtoras de ESBL ou multirresistentes | 34 |
| 3.6 | Análise estatística dos dados | 35 |
| 3.7 | Aspectos éticos | 36 |
| 4 | RESULTADOS | 37 |
| 4.1 | Características demográficas e das amostras | 37 |
| 4.2 | Microrganismos isolados | 40 |
| 4.3 | Resistência antimicrobiana entre as amostras de <i>Escherichia coli</i> | 44 |
| 4.4 | Amostras de <i>Enterobacteriaceae</i> produtoras de ESBL | 49 |
| 4.4.1 | <u>Amostras de <i>Escherichia coli</i> produtoras de ESBL</u> | 50 |
| 4.5 | Amostras de <i>Enterobacteriaceae</i> multirresistentes | 51 |
| 4.5.1 | <u>Amostras de <i>Escherichia coli</i> multirresistentes</u> | 52 |
| 5 | DISCUSSÃO | 54 |
| | CONCLUSÕES | 64 |
| | REFERÊNCIAS | 65 |
| | ANEXO A - Técnica de cateterismo asséptico vesical masculino | 71 |
| | ANEXO B - Técnica de cateterismo asséptico vesical feminino | 74 |

| | |
|---|----|
| ANEXO C - Categorias dos agentes antimicrobianos utilizados para definição de amostras multirresistentes para as <i>Enterobacteriaceae</i> | 77 |
| ANEXO D - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa | 78 |

INTRODUÇÃO

Defeitos do fechamento do tubo neural (DFTN) são defeitos congênitos do sistema nervoso central que se originam durante a embriogênese e resultam da falha do processo de fechamento do tubo neural durante a quarta semana pós-fertilização (COPP et al., 2015).

A etiologia dos DFTN é heterogênea e são descritos diversos mecanismos em sua gênese, sendo a maioria dos casos atribuída à interação entre vários genes e fatores ambientais. Dentre os fatores ambientais, a carência de ácido fólico é identificada como o principal fator responsável pela ocorrência da anomalia, destacando-se também o diabetes e a obesidade materna, a deficiência de zinco, a ingestão de álcool e uso do anticonvulsivante ácido valproico (COPP et al., 2015).

Há grande variabilidade nas estimativas de prevalência de DFTN relatadas globalmente (1,2–124,1 por 10.000 nascimentos), e aproximadamente 80% destes estudos estimam prevalência acima de 6,0 por 10.000 nascimentos (ZAGANJOR et al., 2016).

O Estudo Colaborativo de Malformações Congênitas da América Latina estimou a prevalência de DFTN em 14,88 por 10.000 nascimentos nessa região (NAZER H; LÓPEZ-CAMELO; CASTILLA, 2001).

No Brasil, entre 2001 e 2004 a prevalência de DFTN era estimada em 7,9 por 10.000 nascimentos (ou 5,7 por 10.000 nascidos vivos) (SANTOS et al., 2016). Em 13 de dezembro de 2002, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou a Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 344, tornando obrigatória a fortificação das farinhas de trigo e milho com ferro e ácido fólico no país a partir de junho de 2004 (BRASIL, 2002). Após 18 meses da publicação, cada 100g de farinha de trigo ou milho devem fornecer no mínimo 4,2 miligramas de ferro e 150 microgramas de ácido fólico para atenderem esta exigência. Então, entre os anos 2005 e 2014, observou-se a redução da prevalência geral de DFTN para 5,5 por 10.000 (ou 4,4 por 10.000 nascidos vivos) pós-fortificação (SANTOS et al., 2016). O recente boletim epidemiológico sobre anomalias congênitas, publicado pelo Ministério da Saúde em fevereiro de 2021, registrou prevalência geral de DFTN no Brasil entre 2010 e 2019 de 4,57 por 10.000 nascidos vivos (BRASIL, 2021).

Os DFTN podem acometer as estruturas cerebrais e o crânio – encefalocele e anencefalia – ou a coluna vertebral e medula espinha – espinha bífida. A espinha bífida pode se apresentar de forma fechada ou aberta, dependendo se a medula é ou não recoberta por uma camada de pele (MCCOMB, 2015). A mielomeningocele (MMC), que é uma das apresentações da espinha bífida aberta, é o DFTN de apresentação mais frequente (AGUIAR et al., 2003; NAZER H; LÓPEZ-CAMELO; CASTILLA, 2001).

A MMC apresenta variações em relação ao tamanho e localização. O quadro de alterações apresentado por cada paciente varia na dependência da localização da lesão medular. Paraparesia flácida, alteração sensitiva, comprometimento neurológico e ortopédico e disfunções sexual, urinária e/ou intestinal são quadros que frequentemente acometem os pacientes com MMC (COPP et al., 2015).

O funcionamento normal do trato urinário inferior envolve as funções de armazenamento e eliminação da urina. Esses processos são controlados por complexos circuitos neurais cerebrais e medulares, que coordenam a atividade da musculatura detrusora lisa da bexiga e das fibras musculares lisas e estriadas da uretra. Para que a fase de enchimento da bexiga (armazenamento) ocorra adequadamente, é necessário que o detrusor se mantenha relaxado e o esfíncter uretral aumente sua atividade e que o inverso aconteça durante a fase miccional (esvaziamento) (RIOS; MADERSBACHER, M.; MADERSBACHER, H., 2019).

Traumas e doenças do sistema nervoso central, como a MMC, são causas frequentes de disfunções neurológicas do trato urinário inferior, também conhecida como bexiga neurogênica (BN). Nesta condição a perda da coordenação vesicoesfincteriana (dissinergia) é comum, o que pode resultar em incontinência urinária, infecções do trato urinário (ITU), hidronefrose e insuficiência renal, que podem colocar em risco o trato urinário, assim como ter um impacto negativo na qualidade de vida do paciente (RIOS; MADERSBACHER, M.; MADERSBACHER, H., 2019).

A causa mais comum de BN na infância são os DFNT, principalmente MMC (STEIN et al., 2020). Os objetivos primários do tratamento urológico de pacientes com BN são: 1) a preservação da função do trato urinário superior; 2) preservação ou recuperação da continência urinária; 3) restauração da função do trato urinário inferior e 4) melhora na qualidade de vida do paciente (GROEN et al., 2016).

Avaliações clínicas, laboratoriais, de imagem e urodinâmicas devem ser usadas de forma racional e progressiva com o propósito de manter esse complexo grupo de pacientes em segurança e com qualidade de vida adequada (RIOS; MADERSBACHER, M.; MADERSBACHER, H., 2019).

O manejo da BN pode envolver a adoção de técnicas não invasivas, minimamente invasivas ou cirúrgicas (GROEN et al., 2016; LUCAS, 2019; 'T HOEN et al., 2021). Dentre as técnicas não invasivas, a de esvaziamento vesical por meio de manobras consiste na micção pela compressão da bexiga (manobra de Credé) ou esforço abdominal (manobra de Valsalva). A micção por compressão leva a um aumento da pressão intravesical e também pode levar a um aumento da resistência da saída da bexiga devido a uma contração reflexa do esfíncter. Essas técnicas devem ser usadas com cautela podem danificar o trato urinário além de não promover o esvaziamento eficiente da bexiga. O uso de cateteres com preservativos e almofadas para incontinência podem ser úteis para alcançar a continência social. Algumas propostas de reabilitação do trato urinário inferior por meio da eletroneuroestimulação de nervos envolvidos e estimulação magnética transcraniana são tratamentos promissores ainda em fase de estudos (GROEN et al., 2016; LUCAS, 2019).

O tratamento farmacológico pode ser realizado com drogas para o controle da hiper ou hipoatividade do detrusor e drogas para reduzir a resistência à saída da bexiga, isoladamente ou em combinação. Os antimuscarínicos são a escolha de primeira linha para o tratamento da hiperatividade detrusora neurogênica. Agonistas de receptores β 3-adrenérgico, como a mirabegrona, também pode ser uma alternativa, embora seus efeitos em crianças ainda não tenham passado por comprovação científica. Os alfa-bloqueadores são medicamentos para diminuir a resistência à saída da urina da bexiga e parecem ser eficazes para diminuir o resíduo pós-miccional e disreflexia autonômica. Por fim, a desmopressina é um fármaco que reduz temporariamente a produção de urina, sendo útil para o tratamento do aumento de pacientes com noctúria e poliúria noturna (GROEN et al., 2016; LUCAS, 2019; RIOS; MADERSBACHER, M.; MADERSBACHER, H., 2019; STEIN et al., 2020).

A aplicação intravesical de antimuscarínicos também é uma alternativa terapêutica em pacientes que não toleram os efeitos adversos da droga administrada por via oral. A aplicação intravesical evita a metabolização de primeira

passagem no fígado, reduzindo os efeitos colaterais do medicamento e oferecendo maior biodisponibilidade (STEIN et al., 2020).

A aplicação de toxina onabotulínica A no músculo detrusor pode ser útil em pacientes com hiperatividade detrusora neurogênica refratária ao tratamento comportamental e farmacológico. A toxina age inibindo a liberação pré-sináptica de acetilcolina de nervos eferentes, levando a quimiodenervação temporária do detrusor (GROEN et al., 2016; RIOS; MADERSBACHER, M.; MADERSBACHER, H., 2019; STEIN et al., 2020).

A cateterização intermitente, técnica descrita por Lapidés et al. (1972) há quase 50 anos, é uma técnica minimamente invasiva muito adotada para o manejo da BN (LAPIDES et al., 1972). O início precoce do cateterismo intermitente limpo (CIL), frequentemente associado a fármaco com ação anticolinérgica para reduzir a atividade do músculo detrusor da bexiga, auxilia a preservação da função renal de pacientes com MMC (DORSHER; MCINTOSH, 2012; GROEN et al., 2016; LUCAS, 2019; THOEN et al., 2021).

O cateterismo intermitente é considerado o método mais seguro de esvaziamento da bexiga em pacientes com retenção urinária no que diz respeito a complicações urológicas, qualidade de vida e custos para o sistema de saúde. As complicações mais comuns ligadas ao cateterismo são as ITUs recorrentes, lesões de mucosa uretral, estenoses de uretra e falsos trajetos (GROEN et al., 2016). A introdução de bactérias no trato urinário é inevitável, porém a bacteriúria assintomática (BA) não apresenta efeito deletério neste grupo de pacientes (CHANG; SHORTLIFFE, 2006; CLARKE; SAMUEL; BODDY, 2005; NICOLLE et al., 2019; SCHLAGER et al., 1995).

Dentre as alternativas de técnicas cirúrgicas para manejo da BN as mais comuns são ampliação vesical e derivação urinária. A ampliação vesical é uma opção válida principalmente para pacientes com hiperatividade detrusora refratária associada à baixa complacência vesical. Complicações associadas incluem infecção recorrente do trato urinário, formação de cálculos, fístulas ou formação de divertículos, doenças malignas e distúrbios metabólicos. A derivação urinária pode ser considerada em casos de tratamento refratário. Na derivação continente é criado um reservatório continente cateterizável (bolsa) a partir do apêndice cecal (procedimento de Mitrofanoff), de um segmento intestinal (procedimento de Monti e Casale) ou da trompa uterina. As complicações mais frequentes são o surgimento de

fístulas ou estenoses do canal. Na derivação incontínente, a mais realizada, geralmente o conduto ileal é a derivação mais realizada (RIOS; MADERSBACHER, M.; MADERSBACHER, H., 2019).

Infecções do trato urinário são a causa mais comum de infecções bacterianas em crianças e naquelas portadoras de MMC são ainda mais frequentes, com incidência anual estimada em 20 a 25% em pacientes com BN (CHANG; SHORTLIFFE, 2006; ORTIZ et al., 2018; 'T HOEN et al., 2021).

Quanto à etiologia, as espécies bacterianas da família *Enterobacteriaceae*, que colonizam o trato gastrointestinal, são os principais patógenos responsáveis pelas ITUs. *Escherichia coli* é o uropatógeno predominante entre crianças sem alterações funcionais da bexiga, sendo isolado em 60% a 86,4% das amostras de urina. Outros organismos como *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* e espécies de estafilococos e estreptococos têm menor representatividade (GÖKÇE et al., 2017; GUNDUZ; ULUDAĞ ALTUN, 2018; LO; BARREIRA; GILIO, 2019; ORTIZ et al., 2018; WOO; JUNG; KIM, 2019).

Entre pacientes com MMC, *E. coli* também é o uropatógeno predominante, porém em frequência de 41% a 54,3%, ou seja, inferior àquela observada em pacientes sem a malformação. Desta forma, outros uropatógenos aparecem em maior frequência em crianças com MMC (ORTIZ et al., 2018; ZEGERS et al., 2017).

O principal mecanismo de defesa do hospedeiro contra ITU é o constante fluxo anterógrado de urina dos rins em direção à bexiga, com esvaziamento periódico da bexiga via uretra. Este efeito de lavagem do fluxo urinário geralmente mantém o trato urinário livre de patógenos. A própria composição da urina, incluindo baixo pH, presença de polimorfonucleados e glicoproteína de Tamm-Horsfall, é capaz de minimizar a aderência bacteriana na parede da bexiga (CHANG; SHORTLIFFE, 2006; MANDAL, 2016).

A ITU ocorre quando a introdução do patógeno no trato urinário é associado com a sua aderência à mucosa do trato urinário. Se o uropatógeno não é eliminado corretamente pelo efeito de lavagem do fluxo urinário, a colonização pode ocorrer. A colonização, quando seguida de multiplicação microbiana e ativação da resposta inflamatório, dará origem aos sinais e sintomas característicos das ITUs (CHANG; SHORTLIFFE, 2006; MANDAL, 2016).

Quanto à patogênese, a maioria das ITU resultam da ascensão de bactérias da área periuretral, migrando de forma retrógrada pela uretra até alcançar a bexiga

ou trato urinário superior. As bactérias também podem ser introduzidas no trato urinário por instrumentação, como cateterismo, técnica comumente adotada para manejo da BN em crianças com MMC. A via hematogênica de disseminação também pode ocorrer, em especial nos primeiros meses de vida (CHANG; SHORTLIFFE, 2006; LEUNG et al., 2019; 'T HOEN et al., 2021).

As ITUs nas crianças podem ser classificadas de acordo com diversos critérios que incluem: região do trato urinário atingido pelo microrganismo, gravidade, número de episódios e fatores de complicação.

Quando a infecção atinge o trato urinário inferior é conhecida como cistite. Os sintomas incluem disúria, frequência e urgência miccional, enurese, hematúria, dor suprapúbica e urina com odor fétido. As infecções piogênicas difusas do trato urinário superior - parênquima e pelve renal - são conhecidas como pielonefrites. Os sintomas incluem febre, calafrios e dor lombar e se não tratadas podem evoluir para choque séptico (CHANG; SHORTLIFFE, 2006; 'T HOEN et al., 2021).

No que diz respeito à gravidade, a ITU é classificada como leve quando as crianças apresentam sintomas leves e são capazes de ingerir líquidos e medicamentos por via oral, geralmente devido a uma ITU inferior. Se eles sofrem de sintomas mais graves, como vômitos persistentes, desidratação ou febre com temperatura superior > 39°C a ITU é considerada grave (CHEN et al., 2020; 'T HOEN et al., 2021).

Em crianças, em relação ao número de episódios, as ITUs recebem a classificação de primeiro episódio ou recorrentes. O primeiro episódio de ITU na infância pode ser um sinal de anormalidade anatômica e é indicado realizar avaliação anatômica nesta criança. As ITUs recorrentes podem ser divididas em não resolvida, infecção persistente e reinfecção. Na infecção não resolvida, a terapia inicial é inadequada para a eliminação de bactérias do trato urinário. Infecção persistente é causada pela manutenção do mesmo patógeno em um local diferente do trato urinário que não pode ser erradicado, como por exemplo, cálculos, mau funcionamento de alguns segmentos renais. Na reinfecção a cada episódio pode ser identificado um novo microrganismo. As ITUs que ocorrem em pacientes que recebem profilaxia antimicrobiana são chamadas de ITUs de escape (CHANG; SHORTLIFFE, 2006; 'T HOEN et al., 2021).

De acordo com fatores complicadores as ITUs podem ser não complicadas, quando acometem pacientes de trato urinário superior e inferior com morfologia e

funcionamento normais, função renal normal e imunologicamente competentes. O tratamento desses casos geralmente ocorre em nível ambulatorial. As ITUs complicadas ocorrem em crianças com funcionamento anormal do trato urinário. Geralmente requer hospitalização e tratamento com antimicrobianos com via de administração parenteral (LEUNG et al., 2019; 'T HOEN et al., 2021). Desta maneira, as ITUs em pacientes com BN, como os deste estudo, são por definição consideradas complicadas.

A cultura quantitativa de urina é o padrão ouro para o diagnóstico de ITU, mas análise química da urina por meio de tira reagente, análise microscópica do sedimento urinário e de gota de urina não centrifugada corada pelo método de Gram são exames laboratoriais que também auxiliam no diagnóstico. A obtenção do espécime de urina para diagnóstico de ITU em crianças pode ser realizada por meio de saco coletor, micção espontânea, cateterismo vesical ou punção suprapúbica (LEUNG et al., 2019; 'T HOEN et al., 2021).

Em bebês e crianças sem controle esfinteriano, a urina pode ser coletada por meio de um saco coletor estéril aderido ao períneo. As vantagens deste procedimento é que ele é não invasivo e fácil de obter. No entanto, o espécime é muito suscetível à contaminação pela microbiota periuretral. Uma cultura positiva de um espécime obtido desta forma tem uma taxa de falsos positivos de 30 a 75%; portanto, requer uma confirmação da cultura com urina coletada de outra maneira. Por outro lado, espécimes obtidos por saco coletor oferecem alto valor preditivo negativo, podendo descartar ITU com segurança (CHANG; SHORTLIFFE, 2006; LEUNG et al., 2019; 'T HOEN et al., 2021).

O espécime de urina também pode ser obtida por jato médio, de micção espontânea, após adequada higiene da genitália externa, em crianças com controle da micção. Embora também passível de contaminação, apresenta taxas de contaminação inferior aos obtidos por saco coletor, e também é útil para descartar ITU quando o resultado é negativo (CHANG; SHORTLIFFE, 2006; LEUNG et al., 2019; 'T HOEN et al., 2021).

A cateterização da bexiga para obtenção do espécime de urina para cultura é um método rápido e seguro para obter uma amostra confiável e com baixas taxas de contaminação (CHANG; SHORTLIFFE, 2006; LEUNG et al., 2019; 'T HOEN et al., 2021). No entanto está associada a desconforto para a criança, estresse emocional para a criança e para os pais (LEUNG et al., 2019).

A punção suprapúbica é um método mais invasivo para obter um espécime de urina de bebês ou dessas crianças incontinentes. No entanto, devido aos riscos e característica invasiva deste procedimento, ele deve ser reservado para situações especiais como confirmação de resultado anterior ou casos de grande gravidade (CHANG; SHORTLIFFE, 2006; LEUNG et al., 2019; 'T HOEN et al., 2021).

A definição dos critérios para diagnóstico de ITU é variável entre os países e autores de diferentes regiões e dependente da forma de obtenção do espécime de urina.

A Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) considera para diagnóstico de ITU qualquer crescimento bacteriano em espécime obtida por punção suprapúbica, ou contagem superior a 1.000 UFC/mL naqueles obtidos por cateterismo. Para crianças que apresentam controle esfinteriano é recomenda a coleta de urina de jato médio, após assepsia prévia, sendo considerada positiva a contagem bacteriana maior ou igual a 100.000 UFC/mL ou mais de 50.000 UFC/mL associada com a análise de urina demonstrando evidência de piúria (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2016).

De acordo com a Academia Americana de Pediatria, o diagnóstico de ITU em crianças de 2 a 24 meses requer teste positivo de esterase leucocitária ou nitrito em fita reagente, microscopia positiva para piúria ou bacteriúria e presença de ≥ 50.000 UFC/mL de um uropatógeno em um espécime obtido por cateterização da bexiga ou punção suprapúbica (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2016).

A Associação Européia de Urologia considera positivas as culturas de urina obtidas por jato médio e cateterismo onde há crescimento de 1.000 -10.000 UFC/mL de um único uropatógeno. Em espécimes de punção suprapúbica, qualquer contagem constitui uma cultura positiva. Em geral culturas mistas são indicativas de contaminação ('T HOEN et al., 2021).

Em pacientes portadores com MMC a definição de ITU parece ser ainda mais variável. Madeen-Fuentes et al. (2013) analisaram 124 publicações científicas de 58 diferentes periódicos e em 45 delas os autores descrevem utilizam critérios como cultura, urinálise, sintomas e febre, isolados ou em conjunto, para definição de ITU. O método de coleta de urina foi descrito em pouco mais de 50% dos estudos com definição de ITU. Dentre os estudos que detalharam a contagem de colônias considerada para definição de cultura positiva, oito adotaram 10.000 UFC/mL e 19 adotaram 100.000 UFC/mL (MADDEN-FUENTES et al., 2013).

A presença de uma ou mais espécies de bactérias na urina sem outros sinais ou sintomas de ITU é uma condição que pode ocorrer principalmente em mulheres saudáveis e mulheres e homens portadores de anormalidades no trato urinário devido à atenuação da bactéria pelo hospedeiro, ou colonização da bexiga por bactéria não virulenta, que não é capaz de ativar os sintomas (LEUNG et al., 2019; NICOLLE et al., 2019; T HOEN et al., 2021).

Esta condição, conhecida como BA, acomete aproximadamente 1% das crianças, com predomínio entre as meninas (NICOLLE et al., 2019). No entanto, devido à adoção do CIL como forma de manejo da BN nos pacientes com MMC, a BA tem elevada prevalência neste grupo, variando de 67% (SCHLAGER et al., 1995) a 85% (OTTOLINI; SHAER; GONZALES, 1995).

Diversos trabalhos já foram publicados avaliando as implicações da BA no trato urinário e na evolução para ITU sintomática e a necessidade do uso de antimicrobianos para erradicar a bacteriúria. Em 2019 a Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA – do inglês *Infections Diseases Society of America*) publicou a atualização da Diretriz de Prática Clínica para o Gerenciamento de Bacteriúria Assintomática onde desaconselham o rastreio e tratamento de BA tanto em crianças com trato urinário normal como em pacientes com lesão medular. O órgão afirma em seu documento que embora possa haver um risco aumentado de ITU sintomática em crianças com bacteriúria, não há evidência de um risco maior de cicatriz renal permanente subsequente ou insuficiência renal. Além disso, não há evidências de que o tratamento de BA previna ITU sintomática, incluindo pielonefrite, cicatrizes renais permanentes ou insuficiência renal (NICOLLE et al., 2019).

Na Inglaterra, o Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Assistência (NICE – do inglês *National Institute for Health and Care Excellence*) reafirmou em 2018 a recomendação do seu guia publicado em 2007 que a bacteriúria assintomática em crianças não deve ser tratada com antibiótico (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE), 2018).

Aqui no Brasil, a Sociedade Brasileira de Urologia (SBU) também desaconselha tanto o tratamento quanto a profilaxia antimicrobiana de rotina em pacientes com BA. Embora reduza a incidência de BA, não há evidências de que ela promova redução das ITUs sintomáticas (RIOS; MADERSBACHER, M.; MADERSBACHER, H., 2019).

O grupo conduzido por Schlager relatou BA em 70% dos espécimes de urina fornecidos por crianças submetidas a cateterismo intermitente limpo. Esses investigadores concluíram que a BA não está associada a dano renal (SCHLAGER et al., 1995). Entre os pacientes com BN apenas aqueles com história de refluxo vésicoureteral ou ITU de repetição se beneficiam da profilaxia antimicrobiana (CHANG; SHORTLIFFE, 2006).

Um dos principais impactos do uso inadequado de antimicrobianos é a seleção e consequente aumento de microrganismos multirresistentes (MR). O Relatório do Sistema de Vigilância de Resistência Antimicrobiana Global publicado em 2020 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) confirma que a resistência aos antimicrobianos está aumentando, especificamente em países de baixa e média renda, causando mortalidade e morbidade significativas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

O desenvolvimento de resistência antibacteriana é inevitável e faz parte do processo evolutivo normal das bactérias. Mas este processo tem sido acelerado através da pressão seletiva do uso generalizado e de diferentes antimicrobianos nos sistemas de saúde, meio ambiente e na agricultura e pecuária. Fatores que são potentes impulsionadores da resistência aos antibióticos incluem alto consumo de antimicrobianos para a saúde humana e seu uso inadequado, falta de informação da população, utilização excessiva de antimicrobiano na agropecuária e a poluição do meio ambiente causada pelo despejo de resíduos de medicamentos na água ou solo. O problema é ainda agravado pela ausência ou insuficiência na regulação e falta de fiscalização governamental no consumo de antimicrobianos (ASLAM et al., 2018; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

Além da mutação em vários genes que residem no cromossomo do microrganismo, a troca de material genético entre os organismos desempenha um papel vital na distribuição da resistência aos antibióticos. A transmissão por plasmídeo é o fenômeno mais importante que pode transferir genes de resistência a antibióticos para a célula receptora. Os antibióticos podem influenciar esse processo, induzindo a transmissão de elementos de resistência; esses antimicrobianos podem, adicionalmente, exercer uma pressão seletiva para o surgimento de resistência (ASLAM et al., 2018; MUNITA; ARIAS, 2016).

Os microrganismos MR estão associados à alta mortalidade, morbidade e elevados custos econômicos (ESCOLÀ-VERGÉ; LOS-ARCOS; ALMIRANTE, 2020).

Em 2021 a OMS manteve a resistência antimicrobiana como uma das dez principais ameaças à saúde global (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

O desenvolvimento de novos antimicrobianos é uma estratégia necessária para combater os MR. No entanto, apesar da gravidade da disseminação dos MR e das infecções causadas por eles, os antimicrobianos novos desenvolvidos nos últimos 40 anos foram raros. Os incentivos tradicionais de mercado não tem sido suficientes para completar esta lacuna de inovação, especialmente em um contexto de restrição de uso dos antimicrobianos (SILVA et al., 2020; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

Várias definições de MR são utilizadas na literatura, dificultando a coleta e comparação de forma confiável de dados de vigilância epidemiológica de diferentes países. Visando uniformizar estas definições, em 2012 o *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) e o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) reuniram um grupo de especialistas para criar uma terminologia internacional para descrever perfis de resistência adquiridos em *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp., *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* spp. Este grupo adotou as seguintes siglas e definições: *Multidrug-resistant* (MDR, em português, Resistente a Múltiplas Drogas), para o perfil multirresistente, definido como a resistência a pelo menos um agente em três ou mais categorias de antimicrobianos; *Extensively drug-resistant* (XDR, em português, Extensivamente Resistente a Drogas), quando há resistência a pelo menos um agente de cada categoria, podendo excluir no máximo duas categorias e *Pandrug-resistant* (PDR, em português, Panrrresistente a drogas), quando o microrganismo apresenta resistência a todos os agentes em todas as categorias (MAGIORAKOS et al., 2012).

Diversos mecanismos podem estar envolvidos na resistência antimicrobiana entre os microrganismos. A modificação da molécula do antimicrobiano por meio da produção de enzimas que inativam a droga adicionando frações químicas específicas ou causando sua destruição é uma das estratégias bacterianas mais bem-sucedidas para lidar com a presença de antibióticos. O principal mecanismo de resistência aos betalactâmicos resulta da sua destruição pela ação de betalactamases. Estas enzimas destroem a ligação amida hidrolisando o anel betalactâmico, tornando o antimicrobiano inativo. Há mais de 7000 diferentes tipos descritos de betalactamases no *Beta-lactamase Data Base* (BLDB), em português,

Banco de Dados de Betalactamases (NAAS et al., 2017) e dois esquemas principais foram propostos para agrupar este grande número de enzimas. A classificação de Ambler tem como fundamento a identidade da sequência de aminoácidos e separa as betalactamases em 4 grupos (A, B, C e D). A classificação de Bush-Jacoby divide as betalactamases em 4 categorias (cada uma com vários subgrupos) de acordo com sua função bioquímica, principalmente com base na especificidade do substrato (AMBLER; BADDILEY; ABRAHAM, 1980; BUSH; JACOBY, 2010; MUNITA; ARIAS, 2016). As enzimas conhecidas como *Extended-Spectrum Beta-Lactamase* (ESBL, em português, Betalactamases de Espectro Estendido) são capazes de hidrolisar a maioria das penicilinas e cefalosporinas, mas não hidrolisam cefamicinas ou carbapenêmicos (TOOKE et al., 2019). A disseminação de enterobactérias produtoras de ESBL é considerada uma ameaça grave à saúde (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2019).

Os microrganismos pertencentes à família *Enterobacteriaceae* estão entre os principais agentes de infecções comunitárias ou relacionadas à assistência à saúde e revelam grande capacidade de se disseminar entre os humanos e uma grande facilidade de aquisição de resistência através da transferência horizontal de genes. A produção de enzimas que degradam os antibióticos é um dos principais mecanismos de resistência bacteriana, especialmente quando se trata de betalactâmicos e Gram-negativos. Dentre estas enzimas as ESBL apresentam grande importância clínica (ASLAM et al., 2018) e serão alvos de estudo neste trabalho.

A frequência de infecções devido a cepas resistentes de bactérias varia amplamente entre os países, territórios e áreas, mas as taxas mais altas são observadas em países de renda média a baixa (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

As amostras produtoras de ESBL são amplamente estudadas no Brasil, principalmente entre população adulta, e são observadas frequências bastante variáveis. Um estudo com 847 amostras de *Escherichia coli* isoladas de urina de crianças atendidas em um ambulatório em São Paulo identificou 2,1% de produtores de ESBL (LO; BARREIRA; GILIO, 2019). Já em estudo conduzido com população adulta, um grupo encontrou frequência de 1,48% entre enterobactérias isoladas de urina de pacientes ambulatoriais entre os anos 2000 e 2002 (MINARINI et al., 2007). Em outro trabalho mais recente, os autores encontraram frequência de ESBL de

7,0% em amostras de urina de pacientes ambulatoriais e 29,1% em amostras de pacientes hospitalares adultos (PEREIRA et al., 2019).

Outro mecanismo que as bactérias podem adquirir para se tornarem resistentes ao antimicrobiano, é prevenindo que ele alcance seu alvo de ação. Isso se dá por meio de redução da permeabilidade da membrana, por meio de perda de porinas, por exemplo, principalmente entre as Gram-negativas, reduzindo a quantidade da droga que alcança o seu alvo de ação localizado na membrana citoplasmática interna. Também pode haver produção de complexas moléculas bacterianas – conhecidas como bombas de efluxo - capazes de expelir um composto tóxico para fora da célula, que também pode resultar em resistência antimicrobiana (MUNITA; ARIAS, 2016).

Alterações no sítio de ligação do antimicrobiano é também uma estratégia comum desenvolvida pelas bactérias que conferem resistência por interferirem no sítio de ação. Esta tática pode ser por proteção do alvo (evitando que o antibiótico alcance seu local de ligação) e modificações do local alvo que resultam na diminuição da afinidade para a molécula do antibiótico, a exemplo do que ocorre em *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina, que sofrem alteração do alvo de ligação da proteína ligadora de penicilina (PBP) devido à presença do gene *mecA* (MUNITA; ARIAS, 2016).

Alguns fatores de risco para ITU por MR já estão bem definidos e incluem uso prévio de antibiótico, anormalidades no trato urinário e hospitalização prévia. Ortiz et al. (2018) demonstraram que o grupo de crianças com BN e MMC apresentou 21% dos episódios de ITU provocados por MR, contra 10% no grupo controle constituído por crianças sem disfunções urinárias (ORTIZ et al., 2018).

O tratamento indiscriminado da BA é uma forma de uso inapropriado de antimicrobiano que promove resistência. Embora a BA esteja presente em mais de 50% das crianças que realizam CIL, esta condição não exige tratamento (NICOLLE et al., 2019). O uso profilático de antimicrobiano nesse grupo de pacientes aumenta a prevalência de MR, conforme demonstrado por um estudo randomizado. Os pacientes que descontinuaram a profilaxia tiveram redução da resistência bacteriana (ZEGERS et al., 2017).

Diversos autores têm demonstrado tendência de aumento na prevalência uropatógenos MR na população pediátrica de vários países ao longo dos anos

(GÖKÇE et al., 2017; WOO; JUNG; KIM, 2019). No entanto, estudos que avaliam esta tendência pacientes portadores de MMC são escassos.

1 JUSTIFICATIVA

As ITUs são comuns na população pediátrica e ocorre em aproximadamente 3% de todas as crianças ao ano e em 20 a 25% das crianças com BN. A realização do cateterismo em pacientes com MMC é um fator de risco conhecido para BA e ITU devido à sua condição de base, de portadora de BN, e a necessidade de cateterizações frequentes (CHANG; SHORTLIFFE, 2006; ORTIZ et al., 2018; 'T HOEN et al., 2021).

A dificuldade em diferenciar ITU de BA nos pacientes com lesão medular devido à apresentação atípica dos sintomas e à alta prevalência de BA em portadores de MMC podem levar ao tratamento desnecessário desta condição. O aumento da exposição aos antimicrobianos é um fator conhecido no desenvolvimento de infecções causadas por bactérias MR(MAHONY et al., 2020; NICOLLE et al., 2019).

A disseminação de microrganismos MR é apontada pela OMS como uma ameaça à saúde global e a infecção por estes microrganismos está associada à maior morbi e mortalidade (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2019).

Há diversos trabalhos que avaliam a frequência e tendência na resistência de isolados bacterianos de urina em pediatria no Brasil e em diversas partes do mundo. No entanto, a presença de anomalias anatômicas ou funcionais no trato urinário geralmente é um critério de exclusão para estes estudos e os trabalhos que avaliam perfil microbiológico e tendência na resistência em bactérias isoladas de urina de crianças portadoras de MMC são bem menos frequentes.

O conhecimento epidemiológico é útil para orientar a antibioticoterapia empírica visando tratamento mais eficiente de um eventual quadro infeccioso, aplicando o uso racional de antimicrobianos. Dessa forma, contribui-se para prevenção do aumento da resistência bacteriana e para a manutenção da saúde global. Assim sendo, o presente estudo se justifica pela necessidade de preservação da saúde e escassez deste tipo de análise nessa população.

2 OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Analisar a evolução de frequência e resistência aos antimicrobianos de bactérias isoladas de urina de pacientes entre 0 e 15 anos de idade incompletos, portadores de mielomeningocele, atendidos no Centro Internacional SARAH de Neuroreabilitação e Neurociências – Rio de Janeiro, nos anos de 2010 a 2017.

2.2. Objetivos específicos:

- a) delinear as características demográficas das crianças com bacteriúria;
- b) determinar a frequência de cultura de urina com crescimento bacteriano através do tempo;
- c) determinar a frequência de cultura de urina monomicrobianas e polimicrobianas e analisar sua distribuição por sexo e idade;
- d) determinar a frequência das espécies de microrganismos isolados de culturas de urina através do tempo;
- e) determinar a frequência de resistência aos antimicrobianos entre as amostras de *Escherichia coli* através do tempo;
- f) identificar a presença de amostras de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Klebsiella oxytoca* produtoras de betalactamases de espectro estendido (ESBL) através do tempo;
- g) identificar a presença de amostras de *Enterobacteriaceae* multirresistentes (MR) através do tempo.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Desenho do estudo

Este foi um estudo retrospectivo realizado por coleta de dados em prontuários eletrônicos de crianças com diagnóstico de mielomeningocele atendidas no Centro Internacional SARAH de Neuroreabilitação e Neurociências – Rio de Janeiro.

Os dados demográficos e dos resultados das culturas de urina foram extraídos do Prontuário Eletrônico da Rede SARAH e fornecidos à pesquisadora em planilha do *software* Microsoft Excel pelo setor de Controle da Qualidade da unidade Rio de Janeiro da rede.

Informações sobre diagnóstico de bexiga neurogênica, forma de obtenção da coleta de urina, uso de antimicrobiano e histórico de cirurgia no trato urinário foram resgatadas por meio da leitura das evoluções registradas em prontuário pelos profissionais que atenderam os pacientes.

3.2. População do estudo e critérios de inclusão e exclusão

A Rede SARAH é constituída por nove unidades localizadas nas cidades de Brasília - DF, São Luís - MA, Salvador - BA, Belo Horizonte - MG, Fortaleza - CE, Macapá - AP, Belém - PA e Rio de Janeiro - RJ. As unidades da Rede SARAH caracterizam-se por uma cuidadosa integração entre a concepção arquitetônica, os princípios de organização interdisciplinar do trabalho e os diferentes programas de reabilitação (ASSOCIAÇÃO DAS PIONEIRAS SOCIAIS; REDE SARAH DE HOSPITAIS DE REABILITAÇÃO, 2020).

O Centro Internacional SARAH de Neuroreabilitação e Neurociências – Rio de Janeiro foi inaugurado em maio de 2009. Nesta unidade são atendidos adultos e crianças portadores de lesões congênitas ou adquiridas do sistema nervoso central e periférico (ASSOCIAÇÃO DAS PIONEIRAS SOCIAIS; REDE SARAH DE HOSPITAIS DE REABILITAÇÃO, 2020).

Foram incluídos no estudo dados das crianças com diagnóstico de mielomeningocele - espinha bífida registrado no prontuário eletrônico de acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID-10) Q05 Espinha bífida ou seus subtipos, que realizaram cultura de urina no Laboratório de Microbiologia do Centro Internacional SARAH de Neuroreabilitação e Neurociências – Rio de Janeiro entre 01 de janeiro de 2010 e 31 de dezembro de 2017, tinham até 16 anos de idade incompletos e não apresentavam sinais ou sintomas de infecção do trato urinário na data do exame.

Pacientes submetidos a procedimento cirúrgico prévio no trato urinário foram excluídos do estudo. Os espécimes de urina coletadas na vigência de uso de antimicrobianos foram excluídas. Também foram eliminadas aquelas sem registro em prontuário da forma de obtenção ou obtidas por método diferente de cateterismo com técnica asséptica por profissionais do SARAH.

Muitos pacientes foram submetidos à coleta de vários espécimes durante o período do estudo. Para evitar a repetição das amostras em um curto intervalo de tempo, foi considerado apenas o primeiro fornecido pelo paciente em cada ano.

3.3. Coleta e processamento dos espécimes de urina

O protocolo de acompanhamento de pacientes com MMC na Rede Sarah envolve a realização de exames urológicos anuais, ou em menor intervalo, caso o quadro do paciente exija um acompanhamento mais cauteloso.

Os espécimes de urina deste estudo foram obtidos neste cenário, atendendo à solicitação médica prévia a exames urológicos invasivos de pacientes com MMC no programa de reabilitação. Desta forma, a coleta de urina não foi realizada devido a suspeita clínica ou presença de sinais ou sintomas de ITU.

Os espécimes foram coletados por enfermeiros da instituição por meio de cateterismo vesical asséptico, que consiste na introdução de um cateter na bexiga através da uretra usando a técnica asséptica. O procedimento técnico empregado para cateterismo vesical asséptico masculino e feminino estão descritos no ANEXO A e ANEXO B, respectivamente.

Após a coleta da urina, os espécimes eram encaminhados ao Laboratório de Microbiologia e semeadas com alças calibradas descartáveis estéreis de 1 µL. Após homogeneização da urina, imergiu-se a alça em um ângulo de 90° no interior do frasco. A película de urina presente na alça foi semeada em meio MacConkey (bioMérieux® 35092) em estrias. Repetiu-se o procedimento para semeadura em meio Columbia CNA com 5% de sangue de carneiro (bioMérieux® 35097). As placas semeadas foram incubadas por 24 a 48 horas em estufa a $36 \pm 2^\circ \text{C}$, atmosfera ambiente. A partir das culturas com o isolamento primário, as colônias foram quantificadas visualmente em UFC/mL (Unidades Formadoras de Colônias por mililitro).

3.4. Identificação dos microrganismos e teste de susceptibilidade aos antimicrobianos

Foram analisados os microrganismos com crescimento superior a 10^4 UFC/mL, limite adotado por diversos autores para definir bacteriúria em espécimes coletados por cateterismo vesical (FORSTER et al., 2017; LUCAS et al., 2017; PREECE et al., 2019; ZEGERS et al., 2017).

A identificação dos microrganismos foi feita através do sistema automatizado Vitek 2 Compact (bioMérieux®) conforme instruções do fabricante. O controle da qualidade seguiu as recomendações do fabricante.

Os agentes antimicrobianos testados foram os disponibilizados pelo fabricante no método automatizado ou definidos pelo Laboratório de Microbiologia no método de disco difusão e incluem ácido nalidíxico, amicacina, amoxicilina-ácido clavulânico, ampicilina, cefalotina, cefepima, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, cefuroxima oral, cefuroxima parenteral, ciprofloxacino, ertapenem, gentamicina, imipenem, levofloxacino, meropenem, nitrofurantoína, norfloxacino e sulfametoxazol-trimetoprima.

Os testes de sensibilidade a antimicrobianos foram realizados pelo mesmo equipamento também seguindo as instruções do fabricante. O método de disco difusão (discos Oxoid®) foi utilizado de acordo com as recomendações do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS

INSTITUTE, 2009) para testar a suscetibilidade ao imipenem, já que este antimicrobiano não era contemplado no cartão do equipamento Vitek 2 Compact (bioMérieux®). O método manual também foi utilizado quando o equipamento não foi capaz de fornecer resultados para determinada amostra.

A preparação do inóculo para o teste de disco difusão foi realizada por meio da suspensão direta das colônias isoladas em tubos contendo 3 mL de solução de cloreto de sódio a 0,85%. A suspensão foi ajustada até atingir a turbidez equivalente a 0,5 da escala McFarland, aferida em turbidímetro Vitek Densichek®. Imediatamente após o preparo da suspensão, imergiu-se nela um swab e inoculou-se em toda a superfície da placa de ágar Mueller-Hinton ou Mueller-Hinton com 5% de sangue de carneiro. Para garantir uma distribuição uniforme do inóculo, girou-se a placa aproximadamente a 60° e realizou-se nova inoculação com o mesmo swab, sem nova imersão, por duas vezes. Ao final, o swab foi passado na margem da placa de ágar. As placas ficaram entreabertas de 3 a 5 minutos para eliminar qualquer excesso de umidade e em seguida os discos impregnados com os antimicrobianos foram aplicados em sua superfície. As placas de Mueller-Hinton foram então incubadas a 35 ± 2 °C em atmosfera ambiente durante 16-18 horas e as de Mueller-Hinton com 5% de sangue de carneiro a 35 ± 2 °C com 5% de CO₂ durante 20-24 horas.

Após o período de incubação, os diâmetros das zonas de inibição foram medidos e expressos como “Sensível”, “Intermediário” ou “Resistente” seguindo os critérios interpretativos do documento *M100 - Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, Clinical Laboratory and Standards Institute* em sua versão mais recente à época do processamento de cada espécime.

Para os testes de sensibilidade realizados por automação além da interpretação “Sensível”, “Intermediário” ou “Resistente” também foi determinada a concentração inibitória mínima.

Para a condução desta pesquisa, os pontos de corte foram reinterpretados seguindo a versão do documento do CLSI publicada em 2019 (CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE, 2019). Antimicrobianos que tiveram a suscetibilidade testada por disco difusão foram excluídos caso os pontos de corte tenham sofrido modificação da data da realização do teste em comparação com a versão de 2019 do documento. Como não são registradas as medidas dos halos de inibição, torna-se impossível a reinterpretação dos pontos de corte nesses casos.

Os dados acumulados serão expressos em porcentagem de resistência. Amostras com resultado Intermediário serão tratados nesta análise como Resistentes.

Durante o intervalo do estudo (2010 a 2017) o cartão utilizado para os testes de sensibilidade aos antimicrobianos passou por diversas mudanças, o que impactou no número de amostras testadas em cada classe por ano. A expressão dos resultados em porcentagem de resistência atenua esta variabilidade. Foram excluídos os antimicrobianos cujo número total de teste no ano tenha sido inferior a dez, pois nesses casos uma única amostra resistente causa grande impacto na frequência de resistência.

O controle da qualidade dos testes de susceptibilidade aos antimicrobianos automatizados seguiu as recomendações do fabricante. Para os testes realizados de forma manual, foram utilizados os microrganismos de referência *E. faecalis* ATCC® 29212, *E. coli* ATCC® 25922, *E. coli* ATCC® 35218, *P. aeruginosa* ATCC® 27853, *S. aureus* ATCC® 25923, *Staphylococcus aureus* ATCC® 29213 e *Streptococcus pneumoniae* ATCC® 49619.

3.5. Detecção de amostras de *Enterobacteriaceae* produtoras de ESBL ou multirresistentes

A triagem da produção de ESBL foi realizada no cartão do sistema automatizado Vitek 2 Compact (bioMérieux®) para as amostras de *E. coli*, *K. pneumoniae* e *K. oxytoca*. Toda amostra com resultado positivo no equipamento foi submetida a teste fenotípico de disco-aproximação para confirmação.

Na técnica de disco-aproximação, aztreonam, ceftazidima, cefotaxima e cefepima são colocados a 20 mm de distância, de centro a centro, de um disco de amoxicilina-ácido clavulânico (JARLIER et al., 1988). A produção de ESBL foi detectada quando houve uma ampliação do halo de inibição do aztreonam ou de alguma das cefalosporinas e/ou o aparecimento de uma terceira zona de inibição, conhecida como zona fantasma, entre o disco de amoxicilina-ácido clavulânico e um dos betalactâmicos.

O fenótipo ESBL foi expresso como “Positivo” ou “Negativo” para as amostras de *E. coli*, *K. pneumoniae* e *K. oxytoca*.

O controle da qualidade dos testes de detecção de ESBL realizado em sistema automatizado seguiu as recomendações do fabricante. Para o teste de disco-aproximação foram utilizados os microrganismos de referência *E. coli* ATCC® 25922 e *K. pneumoniae* ATCC®700603.

A classificação de amostras resistentes seguiu os critérios propostos por Magiorakos et al. (2012). Esses autores excluíram da sua lista antimicrobianos que alcançam concentrações terapêuticas apenas na urina, como a nitrofurantoína. Como o presente estudo é exclusivamente de amostras do trato urinário, optou-se por considerar a nitrofurantoína na classificação de MR.

As classes e antimicrobianos testados foram definidos pelo fabricante do sistema automatizado ou pelo Laboratório de Microbiologia e, como se trata de um estudo retrospectivo, não foi possível testar todas as classes sugeridas pelo grupo coordenado por Magiorakos (2012). A ceftazidima e o imipenem, que não foram testados durante todo o período, foram desconsiderados para classificação. A cefotaxima deixou de ser testada em 2013, mas foi substituída pela ceftriaxona, antimicrobiano da mesma categoria. Portanto esta classe foi mantida para classificação de MR em *Enterobacteriaceae*. Os antimicrobianos utilizados para definição de MR estão descritos no ANEXO C.

3.6. Análise estatística dos dados

A manipulação dos dados bem como as análises estatísticas foram realizadas no *software* estatístico RStudio, versão 1.1.463 (R CORE TEAM, 2021).

Os dados foram estratificados por sexo e faixa etária. A associação entre dados demográficos e os microrganismos isolados e seu perfil de resistência a antimicrobianos foi investigada. Para análises das tendências das séries temporais foram calculadas as frequências anuais de detecção. Para análises estatísticas foram aplicados o teste de qui-quadrado ou o teste exato de Fisher. Para o teste de tendência linear nas proporções foi aplicada a função `prop.trend.test`. A hipótese nula é que não há tendência nas proporções; a alternativa é que há um aumento ou

diminuição linear na proporção conforme sobe ou desce nas categorias. Foram considerados estatisticamente significativos os resultados de p iguais ou inferiores a 0,05.

3.7. Aspectos éticos

A coleta de urina por cateterismo oferece riscos aos pacientes, no entanto, os exames realizados nos espécimes clínicos foram solicitados por profissionais médicos em virtude do quadro clínico do paciente, com foco em seu processo de reabilitação, não objetivando a realização desse estudo.

Em acordo com a Resolução nº 466 do Conselho Nacional de Saúde, publicada em 12 de dezembro de 2012, foi solicitada e concedida a isenção da apresentação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Associação das Pioneiras Sociais (CEP/APS), pois não houve intervenções nesse grupo de pacientes devido ao estudo.

Trata-se de estudo de revisão de prontuários no qual serão respeitados o cumprimento do sigilo e da confidencialidade dos participantes da pesquisa e os mesmos serão tratados em sua dignidade, respeitando-se a sua autonomia e defendendo-os em sua vulnerabilidade. Os resultados foram analisados em grupos sem divulgação de dados pessoais de pacientes.

O projeto com Certificado de Apresentação para Apreciação Ética 66002517.6.0000.0022 foi submetido à Plataforma Brasil para análise pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Associação das Pioneiras Sociais, sendo aprovado por meio do Parecer 2.091.290 de 30 de maio de 2017 (ANEXO D).

4 RESULTADOS

4.1. Características demográficas e das amostras

Entre os anos de 2010 e 2017 foram realizadas 4.329 culturas de urina de 645 crianças com MMC no Laboratório de Microbiologia do Centro Internacional SARAH de Neuroreabilitação e Neurociências – Rio de Janeiro. Cada paciente realizou de uma a 32 uroculturas (média = 6,7 ou 0,8 urocultura por paciente por ano).

Após a aplicação dos critérios de exclusão, restaram 1.251 culturas de urina de 409 pacientes. A fim de evitar amostras repetidas de um paciente em um curto espaço de tempo, foram incluídas no estudo apenas a primeira cultura do paciente no ano, resultando em 943 culturas, sendo 454 (48,1%) de pacientes do sexo feminino e 489 (51,9%) de pacientes do sexo masculino ($p=0,268$).

A média e mediana de idade de toda a população foi de 8,0 (IC 95% 7,7 – 8,3) anos. Já entre pacientes do sexo feminino encontrou-se média de 8,1 e mediana 9,0 anos (IC 95% 7,7 – 8,5 anos) e para o sexo masculino 7,9 e 8,0 anos, respectivamente (IC 95% 7,5 – 8,3 anos) ($p=0,605$).

Para apresentação dos resultados por idade foram criadas quatro categorias: < 4 anos, 4 a < 8 anos, 8 a < 12 anos e 12 a 15 anos. A distribuição das culturas por sexo e categorias de idade, bem como a frequência de culturas positivas em cada estrato estão representadas na Tabela 1 e Figura 1.

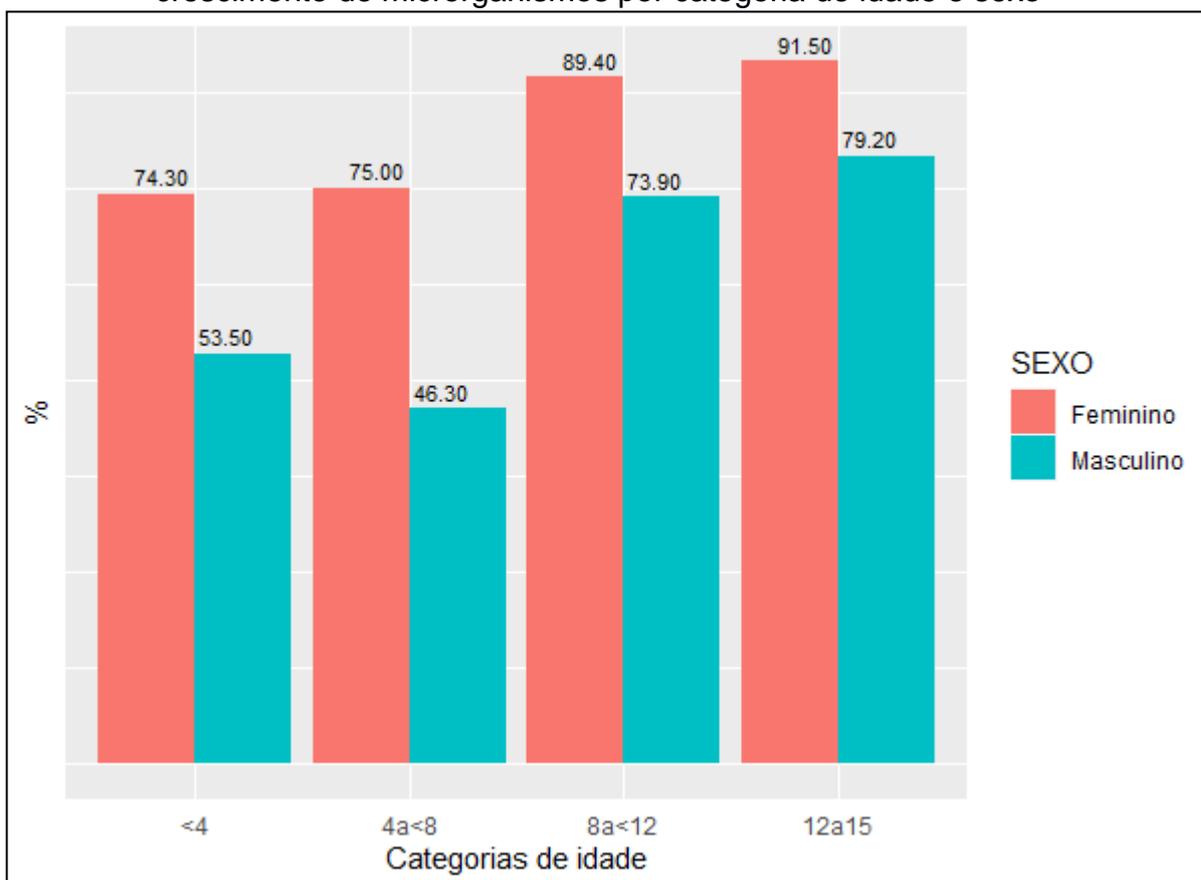
Tabela 1 - Distribuição de uroculturas de crianças com mielomeningocele por sexo e categorias de idade em anos

| Sexo | Nº culturas positivas/Nº total de culturas na categoria especificada (%) | | | | | p |
|-----------|--|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|
| | Total | < 4 | 4 a < 8 | 8 a <12 | 12 a 15 | |
| Feminino | 379/454 (83,5) | 75/101 (74,3) | 75/100 (75,0) | 110/123 (89,4) | 119/130 (91,5) | <0,001 |
| Masculino | 314/489 (64,2) | 54/101 (53,5) | 56/121 (46,3) | 105/142 (73,9) | 99/125 (79,2) | <0,001 |
| Total | 693/943 (73,5) | 129/202 (63,9) | 131/221 (59,3) | 215/265 (81,1) | 218/255 (85,5) | <0,001 |

Nota: Os valores de p significativos ($p \leq 0,05$) estão marcados em negrito.

Fonte: A autora, 2021.

Figura 1 - Proporção de culturas de urina de crianças com mielomeningocele com crescimento de microrganismos por categoria de idade e sexo



Fonte: A autora, 2021.

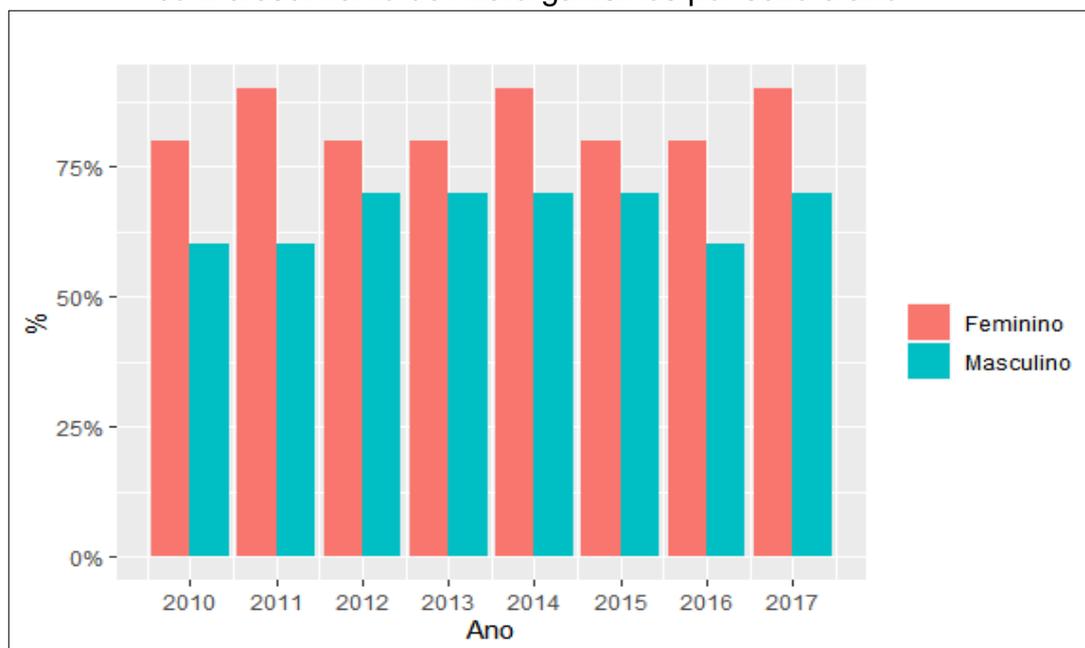
Houve crescimento microbiano em 693 (73,5%) das uroculturas realizadas no período (IC 95% 70,3 – 76,9). Observou-se maior frequência de culturas positivas entre as pacientes do sexo feminino (83,5%) em comparação aos pacientes do sexo masculino (64,2%), com $p < 0,001$. Também se notou que a frequência de culturas positivas foi menor nas crianças até 8 anos e aumentou consideravelmente no grupo de crianças com 8 anos ou mais (p de tendência $< 0,001$ para ambos os sexos).

A Figura 2 mostra a frequência de culturas com crescimento por sexo entre os anos 2010 e 2017. Não foi observada tendência na frequência de culturas com crescimento em relação aos anos ($p = 0,200$) e também não houve diferença estatística significativa ($p = 0,520$ e $p = 0,752$ para sexo feminino e masculino, respectivamente).

Em 559 (80,7%) uroculturas positivas houve crescimento de apenas um agente. Uroculturas com crescimento de mais de um microrganismo foram mais frequentes entre as pacientes do sexo feminino, correspondendo a 21,1%, em

comparação a 17,2% entre os meninos, como mostrado na Tabela 2, porém não foi observada diferença estatística significativa ($p=0,230$). As meninas também apresentaram maior prevalência de uroculturas com dois, três e quatro microrganismos, mas também sem diferença estatística significativa.

Figura 2 - Proporção de culturas de urina de crianças com mielomeningocele com crescimento de microrganismos por sexo e ano



Fonte: A autora, 2021.

Tabela 2 - Distribuição de culturas de urina monomicrobianas e polimicrobianas de crianças com mielomeningocele por sexo

| Categoria | Nº culturas na categoria especificada (%) | | | p |
|------------------------|---|------------------|------------------|-------|
| | Total | Feminino | Masculino | |
| <i>Monomicrobianas</i> | 559 (80,1) | 299 (78,9) | 260 (82,8) | 0,230 |
| <i>Polimicrobianas</i> | 134 (19,3) | 80 (21,1) | 54 (17,2) | 0,230 |
| 2 microrganismos | 120 (17,3) | 69 (18,2) | 51 (16,2) | 0,562 |
| 3 microrganismos | 13 (1,9) | 10 (2,6) | 3 (1,0) | 1 |
| 4 microrganismos | 1 (0,1) | 1 (0,3) | 0 (0,0) | 1 |
| Total | 693 (100) | 379 (100) | 314 (100) | |

Fonte: A autora, 2021.

A Tabela 3 mostra a distribuição das uroculturas polimicrobianas em relação às categorias de idade. Notou-se que a frequência de culturas polimicrobianas apresenta tendência de aumento em relação à idade quando são observados ambos os sexos agrupados ou apenas pacientes do sexo feminino (p de tendência $< 0,001$ para ambos os casos). Já entre os meninos, foi identificada alta prevalência de culturas polimicrobianas naqueles com idade inferior a 4 anos (18,5%) e valor maior foi observado apenas no grupo de 12 a 15 anos (25,3%), sem detecção de tendência ($p=0,065$).

Tabela 3 - Distribuição de culturas de urina polimicrobianas de crianças com mielomeningocele por sexo e categorias de idade em anos

| Sexo | Nº culturas polimicrobianas/Nº total de culturas na categoria especificada (%) | | | | | |
|-----------|--|---------------|--------------|---------------|---------------|-------------------|
| | Total | < 4 | 4 a < 8 | 8 a <12 | 12 a 15 | p |
| Feminino | 80/379 (21,1) | 5/75(6,7) | 14/75 (18,7) | 22/110 (20,0) | 39/119 (32,8) | < 0,001 |
| Masculino | 54/314 (17,2) | 10/54 (18,5) | 3/56 (5,4) | 16/105 (15,2) | 25/99 (25,3) | 0,065 |
| Total | 134/693 (19,3) | 15/129 (11,6) | 17/131 (13) | 38/215 (17,7) | 64/218 (29,4) | < 0,001 |

Nota: Os valores de p significativos ($p \leq 0,05$) estão marcados em negrito.

Fonte: A autora, 2021.

4.2. Microrganismos isolados

A distribuição dos microrganismos por sexo está apresentada na Tabela 4. Foram isoladas 842 amostras de microrganismos. As espécies da ordem *Enterobacterales* foram as mais frequentes, equivalendo a 79,8% (672/842) do total, sendo *E. coli* a espécie mais frequente (470/842; 55,8%). O segundo agente mais frequente foi *K. pneumoniae* (120/842; 14,3%), seguido por *E. faecalis* (83/842; 9,9%), *P. mirabilis* (41/842; 4,9%), *Streptococcus agalactiae* (26/842; 3,1%). Entre as pacientes do sexo feminino notou-se uma inversão na ordem e *Streptococcus agalactiae* figura como quarto microrganismo mais frequente, seguido por *P. mirabilis*.

Tabela 4 - Frequência dos microrganismos isolados de urina de crianças com mielomeningocele por sexo

| Grupo ou espécie do microrganismo | Nº do microrganismo na categoria (%) | | | p |
|--|--------------------------------------|------------|------------|------------------|
| | Total | Feminino | Masculino | |
| Ordem <i>Enterobacterales</i> | 672 (79,8) | 376 (79,8) | 296 (79,8) | 1 |
| <i>Escherichia coli</i> | 470 (55,8) | 307 (65,2) | 163 (43,9) | <0,001 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 120 (14,3) | 44 (9,3) | 76 (20,5) | <0,001 |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 41 (4,9) | 11 (2,3) | 30 (8,1) | <0,001 |
| Outras <i>Enterobacterales</i> | 41 (4,9) | 14 (3,0) | 27 (7,3) | 0,039 |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 10 (1,2) | 3 (0,6) | 7 (1,9) | 0,18 |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> | 6 (0,7) | 3 (0,6) | 3 (0,8) | 1 |
| <i>Citrobacter freundii</i> | 6 (0,7) | 0 (0) | 6 (1,6) | 0,018 |
| <i>Morganella morganii</i> | 5 (0,6) | 1 (0,2) | 4 (1,1) | 0,241 |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> | 4 (0,5) | 2 (0,4) | 2 (0,5) | 1 |
| <i>Citrobacter koseri</i> | 3 (0,4) | 2 (0,4) | 1 (0,3) | 1 |
| <i>Citrobacter amalonaticus</i> | 1 (0,1) | 1 (0,2) | 0 (0) | 1 |
| <i>Proteus penneri</i> | 1 (0,1) | 1 (0,2) | 0 (0) | 1 |
| <i>Providencia stuartii</i> | 1 (0,1) | 1 (0,2) | 0 (0) | 1 |
| <i>Proteus vulgaris</i> | 1 (0,1) | 0 (0) | 1 (0,3) | 0,905 |
| <i>Providencia rettgeri</i> | 1 (0,1) | 0 (0) | 1 (0,3) | 0,905 |
| <i>Serratia marcescens</i> | 1 (0,1) | 0 (0) | 1 (0,3) | 0,905 |
| <i>Serratia plymuthica</i> | 1 (0,1) | 0 (0) | 1 (0,3) | 0,905 |
| BGN não fermentadores | 11 (1,3) | 6 (1,3) | 5 (1,3) | 1 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 6 (0,7) | 5 (1,1) | 1 (0,3) | 0,345 |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | 3 (0,4) | 0 (0) | 3 (0,8) | 0,170 |
| <i>Burkholderia cepacia</i> | 2 (0,2) | 1 (0,2) | 1 (0,3) | 1 |
| BGN não identificados | 4 (0,5) | 4 (0,8) | 0 (0) | 0,203 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 83 (9,9) | 42 (8,9) | 41 (11,1) | 0,360 |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | 26 (3,1) | 17 (3,6) | 9 (2,4) | 0,433 |
| <i>Streptococcus</i> alfa-hemolíticos | 24 (2,9) | 17 (3,6) | 7 (1,9) | 0,200 |
| <i>Streptococcus mitis</i> /S. <i>oralis</i> | 7 (0,8) | 2 (0,4) | 5 (1,3) | 0,279 |
| <i>Streptococcus sanguinis</i> | 5 (0,6) | 3 (0,6) | 2 (0,5) | 1 |
| <i>Streptococcus anginosus</i> | 4 (0,5) | 4 (0,9) | 0 (0) | 0,203 |
| <i>Streptococcus</i> alfa hemolítico | 2 (0,2) | 2 (0,4) | 0 (0) | 0,587 |
| <i>Streptococcus gallolyticus</i> | 1 (0,1) | 1 (0,2) | 0 (0) | 1 |
| <i>Streptococcus gordonii</i> | 1 (0,1) | 1 (0,2) | 0 (0) | 1 |
| <i>Streptococcus infantarius ssp coli</i> | 1 (0,1) | 1 (0,2) | 0 (0) | 1 |
| <i>Streptococcus mitis</i> | 1 (0,1) | 1 (0,2) | 0 (0) | 1 |
| <i>Streptococcus mutans</i> | 1 (0,1) | 1 (0,2) | 0 (0) | 1 |
| <i>Streptococcus salivarius</i> | 1 (0,1) | 1 (0,2) | 0 (0) | 1 |
| Gênero <i>Staphylococcus</i> | 19(2,3) | 6(1,3) | 13(3,5) | 0,054 |
| <i>Staphylococcus saprophyticus</i> | 10 (1,2) | 5 (1,1) | 5 (1,3) | 0,952 |
| Outros <i>Staphylococcus</i> | 9 (1,1) | 1 (0,2) | 8 (2,2) | 0,017 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 4 (0,5) | 0 (0) | 4 (1,1) | 0,079 |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 3 (0,4) | 0 (0) | 3 (0,8) | 0,170 |
| <i>Staphylococcus hominis</i> | 1 (0,1) | 1 (0,2) | 0 (0) | 1 |
| <i>Staphylococcus cohnii ssp</i> | 1 (0,1) | 0 (0) | 1 (0,3) | 0,905 |
| <i>Gardnerella vaginalis</i> | 2 (0,2) | 2 (0,4) | 0 (0) | 0,587 |
| BGP não identificado | 1 (0,1) | 1 (0,2) | 0 (0) | 1 |
| Total | 842 (100) | 471 (100) | 371 (100) | |

Legenda: bacilo Gram-negativo (BGN); bacilo Gram-positivo (BGP).

Nota: Os valores de p significativos ($p \leq 0,05$) estão marcados em negrito.

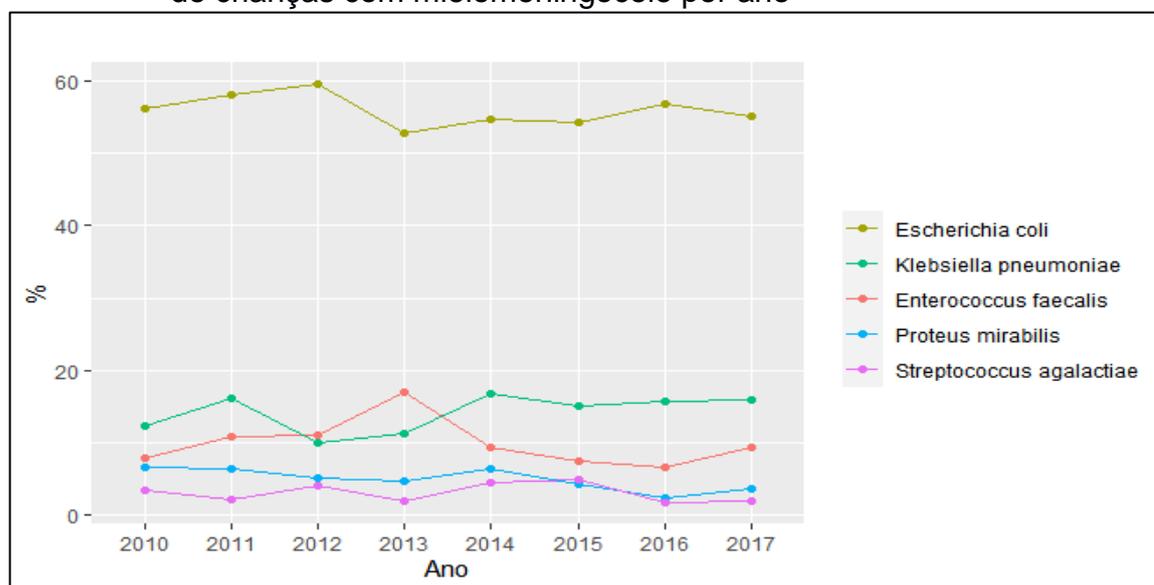
Fonte: A autora, 2021.

A proporção de *Enterobacterales* em pacientes do sexo feminino e masculino foi idêntica (79,8%). No entanto, enquanto entre as meninas observou-se predominância absoluta de *E. coli*, dentre os meninos foi identificada maior distribuição entre *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* e outras espécies da família ($p < 0,05$ para todos eles).

Dentre as demais espécies de microrganismos, observou-se pequena variação na distribuição das frequências entre os sexos, sem significância estatística, algumas vezes podendo ser prejudicado pelo baixo número de isolados nestas categorias.

A Figura 3, que mostra a frequência dos microrganismos com maior prevalência a cada ano do período do estudado, sugere sinais de aumento da frequência de *Klebsiella pneumoniae* e de redução de *Enterococcus faecalis* e *Proteus mirabilis* não comprovados estatisticamente (p de tendência = 0,666 para *E. coli*; $p = 0,318$ para *K. pneumoniae*; $p = 0,126$ para *P. mirabilis*; $p = 0,721$ para *S. agalactiae* e 0,366 para *E. faecalis*).

Figura 3 - Frequência dos microrganismos isolados em maior número de urina de crianças com mielomeningocele por ano



Fonte: A autora, 2021.

A Tabela 5 mostra a distribuição dos microrganismos por categorias de idade. Observou-se tendência de aumento na frequência das espécies do gênero *Streptococcus* em relação à idade, com valor de p de tendência para *S. agalactiae* igual a 0,024 e para *Streptococcus* alfa-hemolíticos $< 0,001$, embora estes resultados

possam ter sido impactados pelo baixo número de amostras em cada classe. Para os demais microrganismos não foi observada nenhuma tendência.

Tabela 5 - Distribuição da frequência dos microrganismos isolados de urina de crianças com mielomeningocele por categorias de idade em anos

| Grupo ou espécie do microrganismo | Nº do microrganismo na categoria (%) | | | | | p |
|---|--------------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------------|
| | Total | <4 anos | 4a<8 anos | 8a<12 | 12a 15 | |
| Ordem <i>Enterobacterales</i> | 672 (79,8) | 123 (85,4) | 118 (79,2) | 211 (82,1) | 224 (76,7) | 0,145 |
| <i>Escherichia coli</i> | 470 (55,8) | 91 (63,2) | 86 (57,7) | 136 (52,9) | 157 (53,8) | 0,190 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 120 (14,3) | 17 (11,8) | 19 (12,8) | 46 (17,9) | 38 (13) | 0,246 |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 41 (4,9) | 8 (5,6) | 8 (5,4) | 14 (5,4) | 11 (3,8) | 0,758 |
| Outras <i>Enterobacterales</i> | 41 (4,9) | 7 (4,9) | 4 (2,7) | 15 (5,8) | 15 (5,1) | 0,552 |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 10 (1,2) | 3 (2,1) | 2 (1,3) | 3 (1,2) | 2 (0,7) | 0,649 |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> | 6 (0,7) | 0 (0) | 0 (0) | 3 (1,2) | 3 (1) | 0,353 |
| <i>Citrobacter freundii</i> | 6 (0,7) | 0 (0) | 1 (0,7) | 3 (1,2) | 2 (0,7) | 0,617 |
| <i>Morganella morganii</i> | 5 (0,6) | 2 (1,4) | 1 (0,7) | 2 (0,8) | 0 (0) | 0,327 |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> | 4 (0,5) | 1 (0,7) | 0 (0) | 0 (0) | 3 (1) | 0,265 |
| <i>Citrobacter koseri</i> | 3 (0,4) | 1 (0,7) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (0,7) | 0,423 |
| <i>Citrobacter amalonaticus</i> | 1 (0,1) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0,4) | 0 (0) | 0,517 |
| <i>Proteus penneri</i> | 1 (0,1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0,3) | 0,596 |
| <i>Providencia stuartii</i> | 1 (0,1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0,3) | 0,596 |
| <i>Proteus vulgaris</i> | 1 (0,1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0,3) | 0,596 |
| <i>Providencia rettgeri</i> | 1 (0,1) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0,4) | 0 (0) | 0,517 |
| <i>Serratia marcescens</i> | 1 (0,1) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0,4) | 0 (0) | 0,517 |
| <i>Serratia plymuthica</i> | 1 (0,1) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0,4) | 0 (0) | 0,517 |
| BGN não fermentadores | 11 (1,3) | 1 (0,7) | 3 (2) | 3 (1,2) | 4 (1,4) | 0,791 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 6 (0,7) | 1 (0,7) | 2 (1,3) | 1 (0,4) | 2 (0,7) | 0,749 |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | 3 (0,4) | 0 (0) | 1 (0,7) | 1 (0,4) | 1 (0,3) | 0,816 |
| <i>Burkholderia cepacia</i> | 2 (0,2) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0,4) | 1 (0,3) | 0,781 |
| BGN não identificados | 4 (0,5) | 0 (0) | 1 (0,7) | 0 (0) | 3 (1) | 0,270 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 83 (9,9) | 12 (8,3) | 20 (13,4) | 22 (8,6) | 29 (9,9) | 0,392 |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | 26 (3,1) | 1 (0,7) | 1 (0,7) | 13 (5,1) | 11 (3,8) | 0,024 |
| <i>Streptococcus</i> α -hemolíticos | 24 (2,9) | 4 (2,8) | 0 (0) | 3 (1,2) | 17 (5,8) | <0,001 |
| <i>Streptococcus mitis</i> / <i>S. oralis</i> | 7 (0,8) | 3 (2,1) | 0 (0) | 1 (0,4) | 3 (1) | 0,192 |
| <i>Streptococcus sanguinis</i> | 5 (0,6) | 1 (0,7) | 0 (0) | 0 (0) | 4 (1,4) | 0,143 |
| <i>Streptococcus anginosus</i> | 4 (0,5) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 4 (1,4) | 0,596 |
| <i>Streptococcus alfa hemolítico</i> | 2 (0,2) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (0,7) | 0,287 |
| <i>Streptococcus gallolyticus</i> | 1 (0,1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0,3) | 0,596 |
| <i>Streptococcus gordonii</i> | 1 (0,1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0,3) | 0,596 |
| <i>Streptococcus infantarius coli</i> | 1 (0,1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0,3) | 0,596 |
| <i>Streptococcus mitis</i> | 1 (0,1) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0,4) | 0 (0) | 0,517 |
| <i>Streptococcus mutans</i> | 1 (0,1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0,3) | 0,596 |
| <i>Streptococcus salivarius</i> | 1 (0,1) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0,4) | 0 (0) | 0,517 |
| Gênero <i>Staphylococcus</i> | 19 (2,3) | 3 (2,1) | 7 (4,7) | 5 (1,9) | 4 (1,4) | 0,158 |
| <i>S. saprophyticus</i> | 10 (1,2) | 1 (0,7) | 4 (2,7) | 4 (1,6) | 1 (0,3) | 0,157 |
| Outros <i>Staphylococcus</i> | 9 (1,1) | 2 (1,4) | 3 (2) | 1 (0,4) | 3 (1) | 0,471 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 4 (0,5) | 1 (0,7) | 1 (0,7) | 1 (0,4) | 1 (0,3) | 0,937 |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 3 (0,4) | 0 (0) | 2 (1,3) | 0 (0) | 1 (0,3) | 0,138 |
| <i>Staphylococcus hominis</i> | 1 (0,1) | 1 (0,7) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0,183 |
| <i>Staphylococcus cohnii</i> | 1 (0,1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0,3) | 0,596 |
| <i>Gardnerella vaginalis</i> | 2 (0,2) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (0,7) | 0,287 |
| BGP não identificado | 1 (0,1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0,3) | 0,596 |
| Total | 842 (100) | 144 (100) | 149 (100) | 257 (100) | 292 (100) | |

Legenda: bacilo Gram-negativo (BGN); bacilo Gram-positivo (BGP).

Nota: Os valores de p significativos ($p \leq 0,05$) estão marcados em negrito.

Fonte: A autora, 2021.

4.3. Resistência antimicrobiana entre as amostras de *Escherichia coli*

Os seguintes antimicrobianos foram testados para as amostras de *E. coli*: aminoglicosídeos (amicacina e gentamicina), carbapenêmicos (ertapenem, imipenem e meropenem), cefalosporina de 1º geração (cefalotina), cefalosporinas de 2º geração (cefuroxima oral e parenteral), cefalosporinas de 3º geração (cefotaxima, ceftazidima e ceftriaxona), cefalosporinas de 4º geração (cefepima), nitrofurano (nitrofuratoína), penicilinas (amoxicilina-ácido clavulânico e ampicilina), quinolonas (ácido nalidíxico, ciprofloxacino, levofloxacino e norfloxacino) e sulfonamida (sulfametoxazol-trimetoprima).

Os percentuais de resistência aos antimicrobianos entre as amostras de *E. coli*, que foi o agente isolado em maior frequência, detalhados por grupos etários e sexo são apresentados na Tabela 6 e Figura 4.

Percentuais mais elevados de resistência foram observados para ampicilina (56,3%), cefalotina (46,1%), ácido nalidíxico (28,3%), levofloxacino (29,9%) e sulfametoxazol-trimetoprima (38,0%).

Não foi encontrada nenhuma amostra resistente a imipenem ou meropenem e apenas um isolado foi resistente a ertapenem ou amicacina.

Quando comparamos as resistências entre amostras de pacientes do sexo feminino e masculino, quatro antimicrobianos apresentaram maior frequência de resistência dentre pacientes do sexo feminino (amoxicilina-ácido clavulânico, cefotaxima, ceftazidima e ertapenem). Para os 16 demais antimicrobianos, a frequência de resistência foi maior para os pacientes do sexo masculino. Não foi observada diferença estatística significativa entre os sexos para nenhum antimicrobiano isoladamente. Porém observou-se diferença estatística significativa com maior percentual de resistência entre pacientes do sexo masculino para o grupo das cefalosporinas de segunda geração -cefuroxima oral e parenteral ($p=0,02$) e resistência total acumulada a todos antimicrobianos ($p=0,04$).

Quando se analisou a resistência aos antimicrobianos em relação às categorias de idade, observou-se tendência de queda com o aumento da idade apenas para ampicilina (p de tendência =0,05).

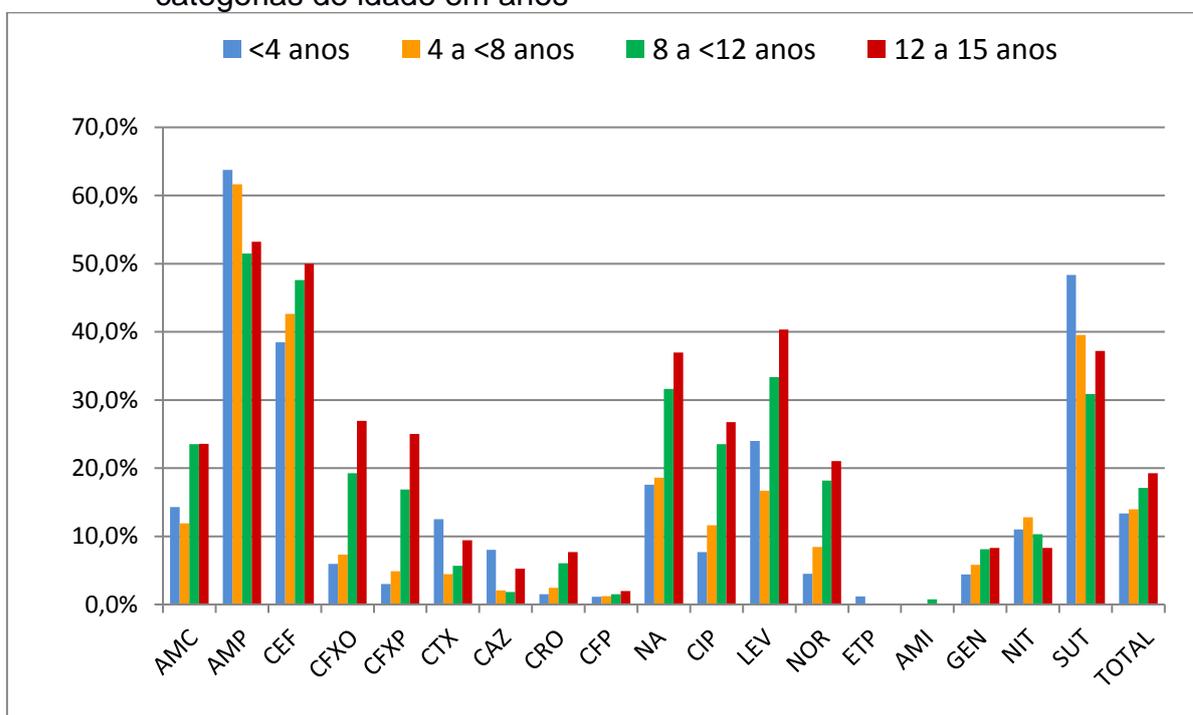
Tabela 6 - Distribuição da frequência de resistência aos antimicrobianos entre amostras de *Escherichia coli* isoladas de urina de crianças com mielomeningocele por sexo e categorias de idade em anos

| Antimicrobianos | Número de amostras resistentes na categoria (%) | | | | | | | | |
|--------------------------------|---|------------|------------|-------------|---------------------|-----------|------------|------------|-----------------|
| | Total | | | | Categorias de idade | | | | |
| | Geral | Feminino | Masculino | p | < 4 | 4 a < 8 | ≥ 8 a <12 | ≥ 12 a 15 | p de tendência |
| Amoxicilina- ácido clavulânico | 92 (19,7) | 63 (20,6) | 29 (17,9) | 0,57 | 13 (14,3) | 10 (11,9) | 32 (23,5) | 37 (23,6) | 0,02 |
| Ampicilina | 264 (56,3) | 168 (54,7) | 96 (59,3) | 0,40 | 58 (63,7) | 53 (61,6) | 70 (51,5) | 83 (53,2) | 0,05 |
| Cefalosporinas | 295 (14,4) | 178 (13,3) | 117 (16,4) | 0,06 | 33 (8,4) | 39 (10,6) | 90 (15,2) | 133 (19,1) | <0,01 |
| 1ª geração - Cefalotina | 158 (46,1) | 104 (45,6) | 54 (47) | 0,90 | 20 (38,5) | 29 (42,6) | 49 (47,6) | 60 (50) | 0,13 |
| 2ª geração | 95 (16,1) | 50 (13,4) | 45 (20,8) | 0,02 | 6 (4,5) | 5 (6,1) | 30 (18,1) | 54 (26) | <0,01 |
| Cefuroxima oral | 51 (17,3) | 26 (13,9) | 25 (23,1) | 0,06 | 4 (6) | 3 (7,3) | 16 (19,3) | 28 (26,9) | <0,01 |
| Cefuroxima parenteral | 44 (14,9) | 24 (12,8) | 20 (18,5) | 0,25 | 2 (3) | 2 (4,9) | 14 (16,9) | 26 (25) | <0,01 |
| 3ª geração | 35 (5,4) | 21 (4,8) | 14 (6,3) | 0,54 | 6 (5,2) | 4 (3) | 9 (4,7) | 16 (7,5) | 0,19 |
| Cefotaxima | 13 (7,4) | 9 (7,5) | 4 (7,3) | 1 | 3 (12,5) | 2 (4,4) | 3 (5,7) | 5 (9,4) | 0,99 |
| Ceftazidima | 7 (3,8) | 5 (4) | 2 (3,4) | 1 | 2 (8) | 1 (2,1) | 1 (1,9) | 3 (5,3) | 0,87 |
| Ceftriaxona | 15 (5,1) | 7 (3,7) | 8 (7,4) | 0,27 | 1 (1,5) | 1 (2,4) | 5 (6) | 8 (7,7) | 0,05 |
| 4ª geração - Cefepima | 7 (1,5) | 3 (1) | 4 (2,5) | 0,39 | 1 (1,1) | 1 (1,2) | 2 (1,5) | 3 (2) | 0,57 |
| Quinolonas | 346 (21,9) | 217 (20,8) | 129 (24) | 0,16 | 33 (11,1) | 41 (13,5) | 117 (25,5) | 155 (29,6) | <0,01 |
| Acido nalidíxico | 133 (28,3) | 83 (27) | 50 (30,7) | 0,47 | 16 (17,6) | 16 (18,6) | 43 (31,6) | 58 (36,9) | <0,01 |
| Ciprofloxacino | 91 (19,4) | 55 (17,9) | 36 (22,1) | 0,33 | 7 (7,7) | 10 (11,6) | 32 (23,5) | 42 (26,8) | <0,01 |
| Levofloxacino | 55 (29,9) | 37 (29,4) | 18 (31) | 0,95 | 6 (24) | 8 (16,7) | 18 (33,3) | 23 (40,4) | 0,02 |
| Norfloxacino | 67 (14,7) | 42 (13,9) | 25 (16,3) | 0,57 | 4 (4,5) | 7 (8,4) | 24 (18,2) | 32 (21,1) | <0,01 |
| Carbapenêmicos | 1 (0,1) | 1 (0,1) | 0 (0) | 1 | 1 (0,4) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0,11 |
| Ertapenem | 1 (0,2) | 1 (0,3) | 0 (0) | 1 | 1 (1,2) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0,11 |
| Imipenem | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | - | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | - |
| Meropenem | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | - | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | - |
| Aminoglicosídeos | 34 (3,6) | 21 (3,4) | 13 (4) | 0,79 | 4 (2,2) | 5 (2,9) | 12 (4,4) | 13 (4,1) | 0,21 |
| Amicacina | 1 (0,2) | 0 (0) | 1 (0,6) | 0,75 | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0,7) | 0 (0) | 0,83 |
| Gentamicina | 33 (7) | 21 (6,8) | 12 (7,4) | 0,98 | 4 (4,4) | 5 (5,8) | 11 (8,1) | 13 (8,3) | 0,21 |
| Nitrofurantoína | 48 (10,2) | 30 (9,8) | 18 (11) | 0,78 | 10 (11) | 11 (12,8) | 14 (10,3) | 13 (8,3) | 0,36 |
| Sulfametoxazol- trimetoprima | 178 (38) | 112 (36,5) | 66 (40,7) | 0,42 | 44 (48,4) | 34 (39,5) | 42 (30,9) | 58 (37,2) | 0,07 |
| Total | 1258 (16,5) | 790 (15,9) | 468 (17,8) | 0,04 | 196 (13,3) | 193 (14) | 377 (17,1) | 492 (19,3) | <0,01 |

Nota: Os valores de p significativos ($p \leq 0,05$) estão marcados em negrito.

Fonte: A autora, 2021.

Figura 4 - Frequência da resistência das amostras de *Escherichia coli* isoladas de urina de crianças com mielomeningocele nos anos 2010 a 2017 por categorias de idade em anos



Legenda: amoxicilina/ácido clavulânico (AMC); ampicilina (AMP); cefalotina (CEF); cefuroxima oral (CFYO); cefuroxima parenteral (CFXP); cefotaxima (CTX); ceftazidima (CAZ); ceftriaxona (CRO); cefepima (CFP); ácido nalidíxico (NA); ciprofloxacino (CIP); levofloxacino (LEV); norfloxacino (NOR); ertapenem (ETP); amicacina (AMI); gentamicina (GEN); nitrofurantoína (NIT); sulfametoxazol/ trimetoprima (SUT).

Fonte: A autora, 2021.

Para a cefotaxima, ceftazidima, amicacina, ertapenem, imipenem, meropenem, nitrofurantoína e sulfametoxazol- trimetoprima não foi observado uma relação clara entre a porcentagem de resistência e idade.

Para os onze demais antimicrobianos testados observou-se tendência de aumento de resistência em relação à idade, com p de tendência demonstrando significância estatística para amoxicilina-ácido clavulânico ($p=0,02$), cefuroxima oral ($p<0,01$), cefuroxima parenteral ($p<0,01$), ceftriaxona ($p=0,05$), ácido nalidíxico ($p<0,01$), ciprofloxacino ($p<0,01$), levofloxacino ($p=0,02$) e norfloxacino ($p<0,01$). Para cefalotina, cefepima e gentamicina o aumento da resistência não apresentou resultado estatístico significativo (p de tendência = 0,13; 0,57 e 0,21, respectivamente).

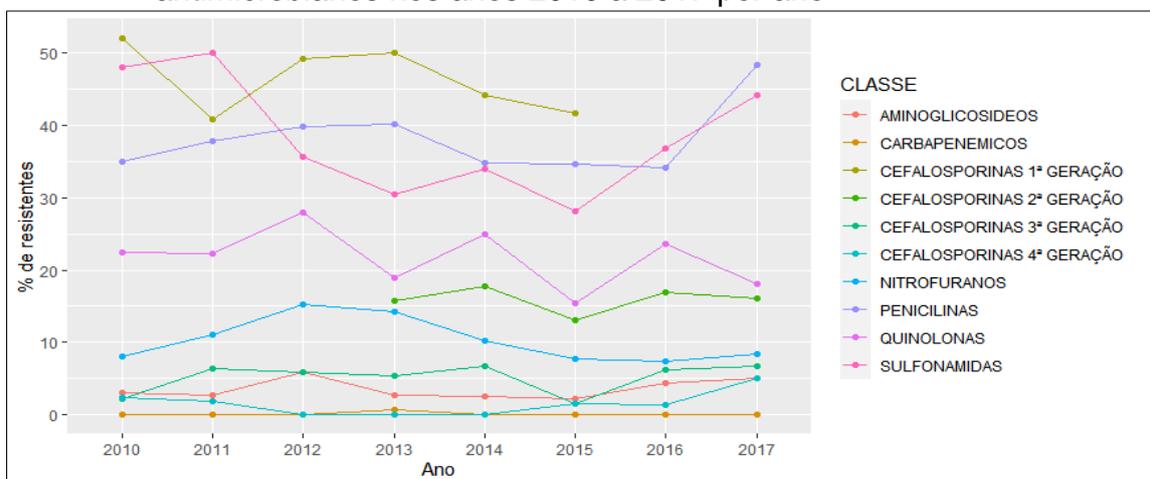
A frequência da resistência das amostras de *E. coli* aos antimicrobianos entre os anos de 2010 e 2017 está representada na Tabela 7 e Figura 5.

Tabela 7 - Distribuição da frequência de resistência às classes de antimicrobianos entre amostras de *Escherichia coli* isoladas de urina de crianças com mielomeningocele entre os anos 2010 a 2017 por ano

| Classes de antimicrobianos | Número de amostras resistentes/número total de amostras testadas (%) e intervalo de confiança | | | | | | | | p de tendência |
|------------------------------|---|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | |
| Aminoglicosídeos | 3/100(3) -0,3 a 6,3 | 3/108(2,8) -0,3 a 5,9 | 7/118(5,9) 1,7 a 10,2 | 3/112(2,7) -0,3 a 5,7 | 3/118(2,5) -0,3 a 5,4 | 3/130(2,3) -0,3 a 4,9 | 6/136(4,4) 1 a 7,9 | 6/118(5,1) 1,1 a 9 | 0,62 |
| Carbapenêmicos | 0/82(0) - | 0/87(0) - | 0/118(0) - | 1/129(0,8) -0,7 a 2,3 | 0/177(0) - | 0/195(0) - | 0/204(0) - | 0/175(0) - | 0,59 |
| Cefalosporinas de 1ª geração | 26/50(52) 38,2 a 65,8 | 22/54(40,7) 27,6 a 53,8 | 29/59(49,2) 36,4 a 61,9 | 28/56(50) 36,9 a 63,1 | 26/59(44,1) 31,4 a 56,7 | 27/65(41,5) 29,6 a 53,5 | - - | - - | 0,44 |
| Cefalosporinas 2ª geração | - - | - - | - - | 12/76(15,8) 7,6 a 24 | 21/118(17,8) 10,9 a 24,7 | 17/130(13,1) 7,3 a 18,9 | 22/130(16,9) 10,5 a 23,4 | 19/118(16,1) 9,5 a 22,7 | 0,98 |
| Cefalosporinas 3ª geração | 2/91(2,2) -0,8 a 5,2 | 7/108(6,5) 1,8 a 11,1 | 7/118(5,9) 1,7 a 10,2 | 4/74(5,4) 0,3 a 10,6 | 4/59(6,8) 0,4 a 13,2 | 1/65(1,5) -1,5 a 4,5 | 4/65(6,2) 0,3 a 12 | 4/59(6,8) 0,4 a 13,2 | 0,61 |
| Cefalosporinas 4ª geração | 1/41(2,4) -2,3 a 7,2 | 1/54(1,9) -1,7 a 5,4 | 0/59(0) 0 a 0 | 0/56(0) 0 a 0 | 0/59(0) 0 a 0 | 1/65(1,5) -1,5 a 4,5 | 1/68(1,5) -1,4 a 4,3 | 3/59(5,1) -0,5 a 10,7 | 0,24 |
| Nitrofurano | 4/50(8) 0,5 a 15,5 | 6/54(11,1) 2,7 a 19,5 | 9/59(15,3) 6,1 a 24,4 | 8/56(14,3) 5,1 a 23,5 | 6/59(10,2) 2,5 a 17,9 | 5/65(7,7) 1,2 a 14,2 | 5/68(7,4) 1,1 a 13,6 | 5/59(8,5) 1,4 a 15,6 | 0,35 |
| Penicilinas | 35/100(35) 25,7 a 44,3 | 40/106(37,7) 28,5 a 47 | 47/118(39,8) 31 a 48,7 | 45/112(40,2) 31,1 a 49,3 | 41/118(34,7) 26,2 a 43,3 | 45/130(34,6) 26,4 a 42,8 | 46/135(34,1) 26,1 a 42,1 | 57/118(48,3) 39,3 a 57,3 | 0,41 |
| Quinolonas | 45/200(22,5) 16,7 a 28,3 | 48/215(22,3) 16,8 a 27,9 | 64/229(27,9) 22,1 a 33,8 | 34/180(18,9) 13,2 a 24,6 | 44/177(24,9) 18,5 a 31,2 | 30/195(15,4) 10,3 a 20,4 | 48/204(23,5) 17,7 a 29,4 | 32/177(18,1) 12,4 a 23,7 | 0,13 |
| Sulfonamidas | 24/50(48) 34,2 a 61,8 | 27/54(50) 36,7 a 63,3 | 21/59(35,6) 23,4 a 47,8 | 17/56(30,4) 18,3 a 42,4 | 20/59(33,9) 21,8 a 46 | 18/64(28,1) 17,1 a 39,1 | 25/68(36,8) 25,3 a 48,2 | 26/59(44,1) 31,4 a 56,7 | 0,21 |

Fonte: A autora, 2021.

Figura 5 - Frequência da resistência das amostras de *Escherichia coli* isoladas de urina de crianças com mielomeningocele às classes dos antimicrobianos nos anos 2010 a 2017 por ano



Fonte: A autora, 2021.

Para cálculo da frequência de resistência por ano, foram considerados apenas os antimicrobianos cujo número de amostras testadas foi superior a 10, a fim de se tentar eliminar grandes variações no percentual de resistência devido a um número baixo de amostras resistentes.

Não foi identificada tendência de aumento ou redução da resistência em nenhuma classe de antimicrobianos no período, seja pela análise visual do gráfico ou pelo cálculo estatístico de p de tendência que está descrito na tabela.

Ainda para investigar a evolução da resistência, o período do estudo foi dividido em dois sendo o primeiro de 2010 a 2013 e o segundo de 2014 a 2017. Os dados estão apresentados na Tabela 8. Não foi identificada diferença estatística significativa entre os períodos para nenhuma classe de antimicrobiano.

Tabela 8 - Distribuição da frequência de resistência às classes de antimicrobianos entre amostras de *Escherichia coli* isoladas de urina de crianças com mielomeningocele nos períodos 2010 a 2013 e 2014 a 2017

| Classes de antimicrobianos | Nº de amostras resistentes/nº total de amostras testadas (%) e intervalo de confiança | | |
|------------------------------|---|-------------------------------|------|
| | 2010 a 2013 | 2014 a 2017 | p |
| Aminoglicosídeos | 16/438 (3,7) 1,9 a 5,4 | 18/502 (3,6) 2 a 5,2 | 1,00 |
| Carbapenêmicos | 1/416 (0,2) -0,2 a 0,7 | 0/751 (0) 0 a 0 | 0,76 |
| Cefalosporinas de 1ª geração | 105/219 (47,9) 41,3 a 54,6 | 53/124 (42,7) 34 a 51,4 | 0,41 |
| Cefalosporinas 2ª geração | 12/76 (15,8) 7,6 a 24 | 79/496 (15,9) 12,7 a 19,1 | 1,00 |
| Cefalosporinas 3ª geração | 20/391 (5,1) 2,9 a 7,3 | 13/248 (5,2) 2,5 a 8 | 1,00 |
| Cefalosporinas 4ª geração | 2/210 (1) -0,4 a 2,3 | 5/251 (2) 0,3 a 3,7 | 0,60 |
| Nitrofuranos | 27/219 (12,3) 8 a 16,7 | 21/251 (8,4) 4,9 a 11,8 | 0,21 |
| Penicilinas | 167/436 (38,3) 33,7 a 42,9 | 189/501 (37,7) 33,5 a 42 | 0,91 |
| Quinolonas | 191/824 (23,2) 20,3 a 26,1 | 154/753 (20,5) 17,6 a 23,3 | 0,21 |
| Sulfonamidas | 89/219 (40,6) 34,1 a 47,1 | 89/250 (35,6) 29,7 a 41,5 | 0,30 |

Fonte: A autora, 2021.

4.4. Amostras de *Enterobacteriaceae* produtoras de ESBL

Entre os anos de 2010 e 2017 foram realizados testes fenotípicos em 577 amostras para a detecção da enzima de ESBL, sendo 458 de *E. coli*, 115 de *K. pneumoniae* e 4 de *K. oxytoca*. Foram identificadas 28 amostras produtoras de ESBL (4,9%), sendo 24 *E. coli* (24/458 = 5,2%), 3 *K. pneumoniae* (3/115 = 2,6%) e 1 de *K. oxytoca* (1/4 = 25%). A distribuição das amostras de *E. coli* produtoras de ESBL será apresentada no item seguinte.

4.4.1. Amostras de *Escherichia coli* produtoras de ESBL

Entre os anos de 2010 e 2017 foram identificadas 24 amostras de *E. coli* produtoras de ESBL dentre as 458 testadas (5,2%). A distribuição das amostras produtoras de ESBL por sexo e categoria de idade está representada na Tabela 9. A frequência entre pacientes do sexo feminino e masculino foi respectivamente 4,4% (13/298) e 6,9% (11/160), com $p=0,35$. Entre os pacientes do sexo feminino foi observado aumento na frequência de ESBL em relação à idade, mas sem diferença estatística significativa ($p=0,10$).

Tabela 9 - Distribuição da frequência de amostras de *Escherichia coli* produtoras de ESBL isoladas de urina de crianças com mielomeningocele por sexo e categorias de idade em anos

| Sexo | Nº amostras de <i>Escherichia coli</i> produtoras de ESBL/Nº total de amostras testadas na categoria especificada (%) | | | | | p de tendência |
|-----------|---|------------|------------|-------------|-------------|----------------|
| | Total | < 4 | 4 a < 8 | 8 a <12 | 12 a 15 | |
| Feminino | 13/298 (4,4) | 1/62 (1,6) | 2/62 (3,2) | 4/88 (4,5) | 6/86 (7,0) | 0,10 |
| Masculino | 11/160 (6,9) | 2/28 (7,1) | 0/20 (0) | 4/47 (8,5) | 5/65 (7,7) | 0,62 |
| Total | 24/458 (5,2) | 3/90 (3,3) | 2/82 (2,4) | 8/135 (5,9) | 11/151(7,3) | 0,10 |

Fonte: A autora, 2021.

A distribuição das amostras de *E. coli* produtoras de ESBL por ano está representada na Figura 6. Não foi observada tendência nesta distribuição (p de tendência = 0,78).

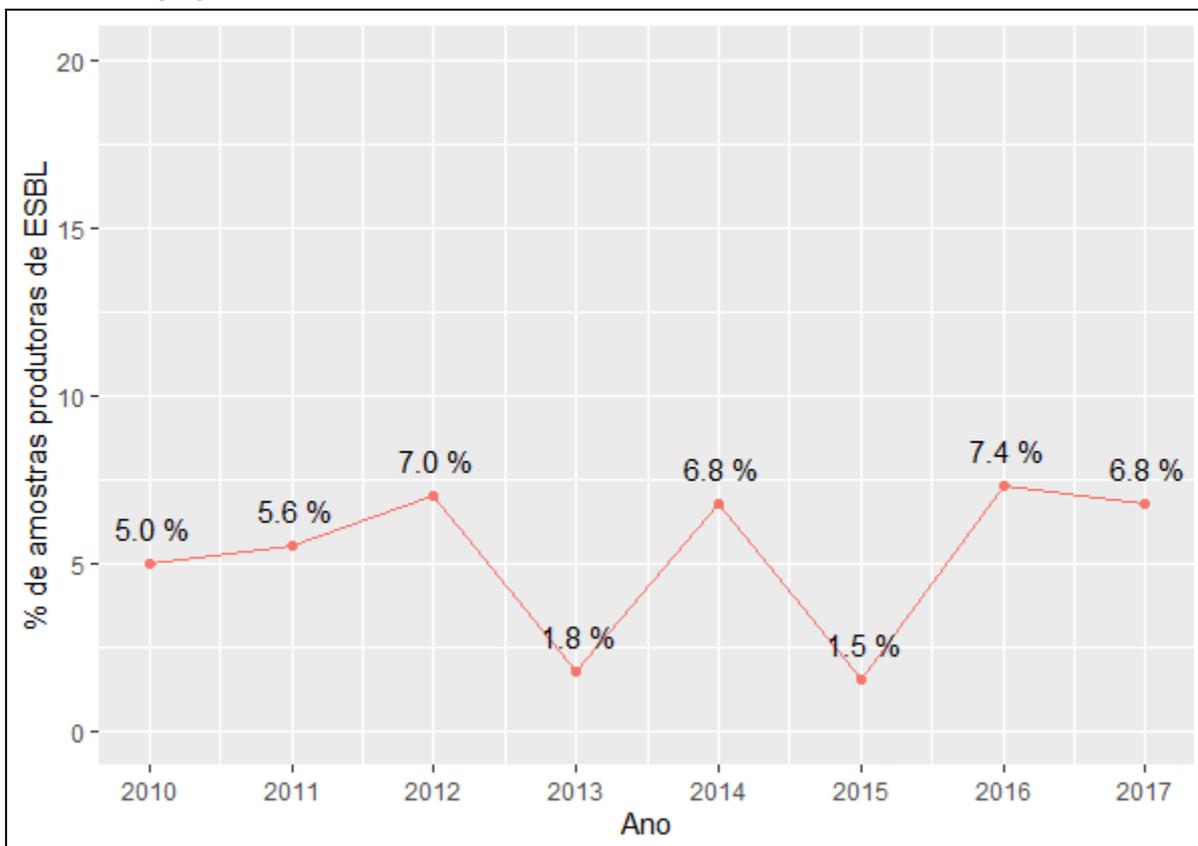
Para investigar a evolução da frequência de amostras de *E. coli* produtoras de ESBL, também foi realizada a comparação entre os anos iniciais do estudo (2010 a 2013) e anos finais (2014 a 2017).

Entre 2010 e 2013, 207 amostras de *E. coli* foram submetidas ao teste para detecção de ESBL, sendo 10 delas (4,8%) positivas. Já entre os anos 2014 e 2017 foram testadas 251 amostras de *E. coli* sendo 14 (5,6%) produtoras de ESBL. Apesar do aumento de 17%, a diferença não demonstrou significado estatístico ($p=0,88$).

No cenário que considera apenas os três anos finais do estudo, foi encontrada prevalência de amostras de *E. coli* produtoras de ESBL de 1,5% em

2015, 7,4% em 2016 e 6,8% em 2017. Também não foi observada diferença estatística significativa neste cenário (p de tendência = 0,18).

Figura 6 - Frequência de amostras de *Escherichia coli* produtoras de ESBL isoladas de urina de crianças com mielomeningocele nos anos 2010 a 2017 por ano



Fonte: A autora, 2021.

4.5. Amostras de *Enterobacteriaceae* multirresistentes

Entre os anos de 2010 e 2017 foram identificadas 127 MR dentre as 672 amostras de *Enterobacteriaceae* isoladas (18,9%), de acordo com os critérios estabelecidos por Magiorakos et al. (2012). Como se tratam de amostras exclusivamente do trato urinário, resolveu-se incluir a nitrofurantoína para a definição de MR, e o número aumentou para 146 amostras (21,7%).

A distribuição das amostras de *E. coli* MR será apresentada no item seguinte.

4.5.1. Amostras de *Escherichia coli* multirresistentes

Foram identificadas 119 MR(25,3%) dentre as 470 amostras de *E. coli*, de acordo com os critérios estabelecidos por Magiorakos et al. (2012).

Como se tratam de amostras exclusivamente do trato urinário, resolveu-se incluir a nitrofurantoína para a definição de MR, e esta definição modificada foi adotada para as análises. Com esta modificação o número de *E. coli* MR aumentou para 134 amostras (28,5%). A distribuição das amostras MR por sexo e categoria de idade está representada na Tabela 10.

Tabela 10 - Distribuição da frequência de amostras de *Escherichia coli* multirresistentes isoladas de urina de crianças com mielomeningocele por sexo e categorias de idade em anos

| Sexo | Nº amostras de <i>Escherichia coli</i> multirresistentes/Nº total de amostras testadas na categoria especificada (%) | | | | | p de tendência |
|-----------|--|-------------|-------------|--------------|--------------|----------------|
| | Total | < 4 | 4 a < 8 | 8 a <12 | 12 a 15 | |
| Feminino | 83/307(27,0) | 18/62(29,0) | 12/65(18,5) | 27/88(30,7) | 26/92(28,3) | 0,62 |
| Masculino | 51/163(31,3) | 4/29(13,8) | 8/21(38,1) | 13/48(27,1) | 26/65(40,0) | 0,03 |
| Total | 134/470(28,5) | 22/91(24,2) | 20/86(23,3) | 40/136(29,4) | 52/157(33,1) | 0,07 |

Nota: O valor de p significativo ($p \leq 0,05$) está marcado em negrito.

Fonte: A autora, 2021.

A frequência de MR entre pacientes do sexo feminino e masculino foi respectivamente 27,0% e 31,3%, com $p=0,39$ na comparação entre os sexos. Os dados sugerem um aumento na frequência de MR em relação à idade no total dos pacientes, mas foi observada diferença estatística significativa apenas para os pacientes do sexo masculino ($p=0,03$).

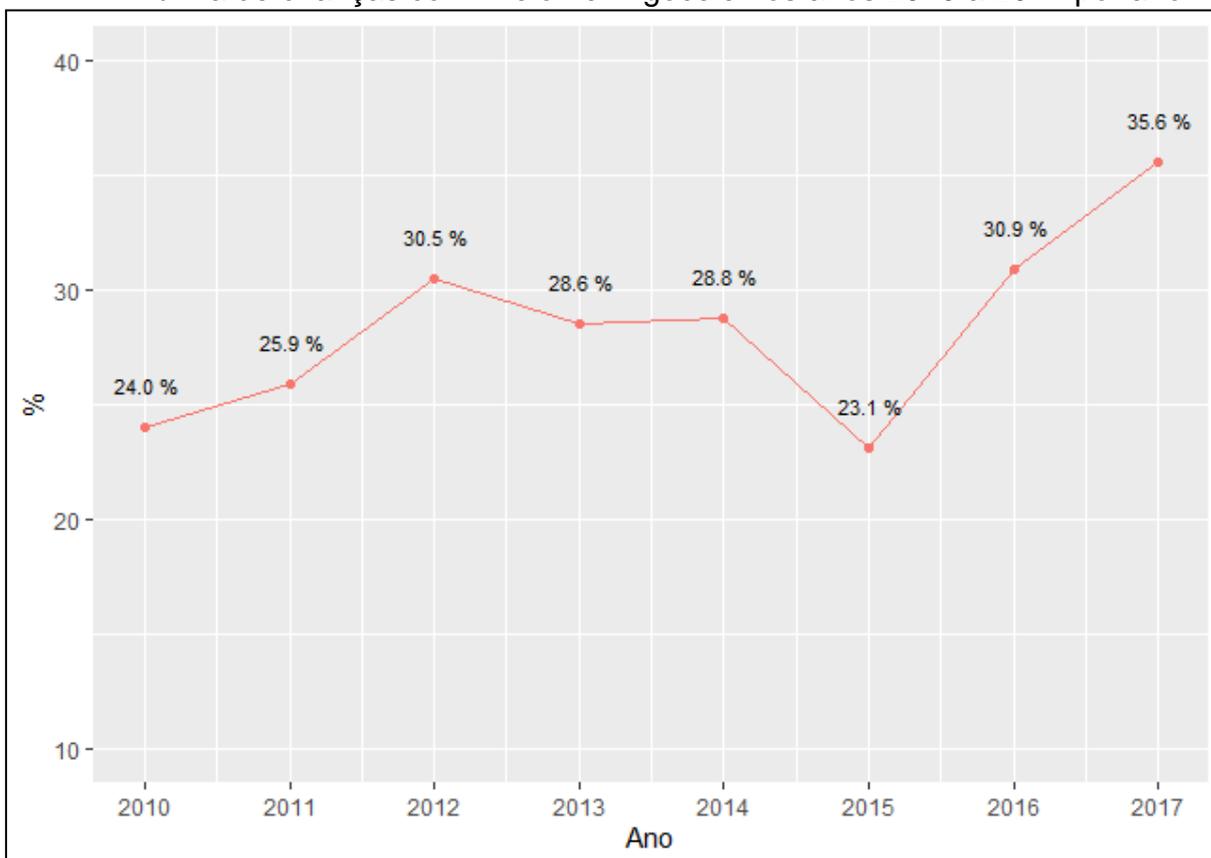
A distribuição das amostras de *E. coli* MR por ano está representada na Figura 7. O gráfico sugere um aumento das amostras multirresistentes acompanhando os anos, com apenas a frequência no ano 2015 destoando deste padrão, no entanto não foi observada diferença estatística significativa (p de tendência = 0,30).

Para investigar a evolução da frequência de amostras de *E. coli* MR, também foi realizada a comparação entre os anos iniciais do estudo (2010 a 2013) e anos finais (2014 a 2017).

Entre 2010 e 2013, foram identificadas 60 dentre 219 amostras de *E. coli* identificadas eram MR (27,4%). Entre os anos 2014 e 2017 foram identificadas 251 amostras de *E. coli* sendo 74 (29,5%) MR. Isso representa um aumento de 7,6%, mas não foi encontrada diferença estatística significativa ($p=0,13$).

No cenário que considera apenas os três anos finais do estudo, foi encontrada prevalência de amostras de *E. coli* MR de 23,1% em 2015, 30,9% em 2016 e 35,6% em 2017. Apesar do aumento de MR, também não foi observada diferença estatística significativa neste cenário (p de tendência = 0,13).

Figura 7 - Frequência de amostras de Escherichia coli multirresistentes isoladas de urina de crianças com mielomeningocele nos anos 2010 a 2017 por ano



Fonte: A autora, 2021.

5 DISCUSSÃO

A espinha bífida é uma malformação congênita com prevalência estimada por 10.000 nascidos vivos de 3,63 nos Estados Unidos, 7,21 na América Latina e 4,57 no Brasil (BRASIL, 2021; MAI et al., 2019; NAZER H; LÓPEZ-CAMELO; CASTILLA, 2001). Dados nacionais de perfil de uropatógenos e tendência de resistência nesse pacientes com MMC são limitados. Uma das características que confere relevância ao presente trabalho é o número de pacientes envolvido, 409, que pode ser considerado elevado por ser a MMC uma doença rara.

Nesta casuística foram incluídas 943 uroculturas de 409 pacientes portadores de MMC, de 0 a 15 anos de idade (média 8,0; IC 95% 7,7 – 8,3 anos) atendidos em um centro de reabilitação no Rio de Janeiro. A frequência geral de espécimes com crescimento bacteriano foi de 73,5%, mas foi significativamente maior entre espécimes de meninas do que de meninos (83,5% versus 64,2%; $p < 0,001$). Estudos conduzidos nos Países Baixos, Estados Unidos e na Malásia em crianças com MMC submetidas ao CIL encontraram taxa de BA inferiores, 55,8%, 61% e 65%, respectivamente (ZEGERS et al., 2017; KANAHESWARI; KAVITHA; RIZAL, 2015; PREECE et al., 2019). Já um estudo realizado nos Estados Unidos encontrou frequência superior de BA em crianças com MMC submetidas ao CIL entre 2011 e 2012, obtendo 84,2% das uroculturas com crescimento de microrganismos (LUCAS et al., 2017). Nenhum dos três grupos de pesquisa acima comparou a frequência de positividade por sexo.

Não foi encontrada nenhuma publicação do Brasil sobre perfil bacteriológico e resistência bacteriana de isolados de urina de crianças com MMC. Um estudo realizado em São Paulo encontrou 291 (11,3%) uroculturas positivas dentre 2577 espécimes de crianças de 0 a 15 anos com suspeita de ITU e sem fator de risco conhecido para esta infecção atendidas em pronto-socorro. Os autores observaram maior prevalência de ITU no sexo feminino, com 212 casos, equivalente a 72,6% do total (LO et al., 2013).

A disfunção neurogênica do trato urinário inferior - ou bexiga neurogênica (BN) é um quadro de disfunção vesicoesfincteriana secundário às lesões congênitas ou adquiridas no sistema nervoso central ou periférico. A técnica de CIL é a mais indicada para manejo adequado da BN, a fim de se evitar comprometimento da

função renal nesses pacientes. No entanto tanto a perda da capacidade de micção presentes nos quadros de BN, que serve como removedor de possíveis uropatógenos da uretra, quanto a prática de CIL facilitam a colonização da bexiga nesse grupo de pacientes (DORSHER; MCINTOSH, 2012; RIOS; MADERSBACHER, M.; MADERSBACHER, H., 2019; STEIN et al., 2020). Por este motivo é esperada maior prevalência de uroculturas positivas em pacientes com MMC.

Quanto à frequência de uroculturas positivas em relação à idade, no presente estudo foi encontrada tendência de aumento para ambos os sexos. Porém a frequência de urocultura com crescimento em meninos com idade inferior a 4 anos foi superior ao encontrado na categoria de idade seguinte, 4 a < 8 anos (53,5% versus 46,3%), mas ainda assim observamos tendência com significado estatístico (p de tendência <0,001). Nenhum estudo em pacientes com MMC que avaliasse a idade e frequência de bacteriúria foi localizado, mas os dados obtidos vão em acordo com aqueles da população pediátrica sem anomalias no trato urinário, que evidencia que a incidência de ITU em meninos é maior durante os seis primeiros meses de vida e reduz com a idade, por volta de 1 a 6 anos (‘T HOEN et al., 2021).

A tendência crescente da bacteriúria com a idade ainda precisa ser mais bem estudada na população analisada no estudo, mas uma hipótese é sua relação direta com a instrumentação do trato urinário, ou seja, quanto maior a criança, maior a probabilidade de ter realizado mais vezes o CIL, logo tem maior chance de apresentar bacteriúria devido à introdução de bactérias na bexiga pelo cateter.

A definição de BA e ITU em pacientes com BN é muito variável e já foi até alvo de estudo (MADDEN-FUENTES et al., 2013). Dentre os trabalhos que objetivam estudar BA em crianças com MMC muitos consideram apenas as uroculturas com crescimento superior a 10.000 UFC/mL de um único uropatógeno. Zeguers et al. (2017), por exemplo, consideram crescimento polimicrobiano como contaminação e excluíram as amostras onde houve crescimento misto do estudo conduzido por eles. Kanaheswari et al. (2015) excluíram de sua análise os patógenos não usuais, ou seja, qualquer microrganismo diferente de *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus* sp., estafilococos coagulase negativa e estreptococos do grupo B. Como o presente estudo avalia a presença de bacteriúria, sem levar em consideração critérios clínicos ou laboratoriais para definição de ITU e todos os espécimes de urina foram coletados por enfermeiros da instituição por meio de técnica asséptica, foram

contabilizados todos os microrganismos em contagem superior a 10.000 UFC/mL, mesmo de culturas mistas.

Foi observado crescimento polimicrobiano em 19,3% das uroculturas, com prevalência ligeiramente superior entre as meninas, porém sem diferença estatística significativa. Observou-se tendência de aumento de culturas mistas em acompanhamento à idade entre o total de pacientes e entre as meninas ($p < 0,001$). Uma possível explicação para este achado poderia ser a maior instrumentação do trato urinário, assim como proposto para a tendência de culturas positivas. Em meninos, observou-se alta prevalência de culturas polimicrobianas no grupo com idade inferior a 4 anos (18,5%), assim como encontrado para a frequência de uroculturas positivas, ficando abaixo apenas da frequência no grupo de 12 a 15 anos (25,3%). Nenhum outro estudo que avaliasse a frequência de culturas com crescimento polimicrobiano em função da idade foi localizado, talvez porque muitos autores excluem o crescimento misto de suas análises.

Em relação aos microrganismos isolados, houve predomínio de *E. coli* (55,8% dos isolados), seguido por *K. pneumoniae* (14,3%), *E. faecalis* (9,9%) e *P. mirabilis* (4,9%). Este resultado é compatível ao encontrado por outros autores em população semelhante. Em estudo com pacientes com MMC que apresentavam ITU ou BA, Zegers et al.(2017) encontraram *E. coli* como principal patógeno (54,3%) dentre 713 isolados. Mas esse grupo observou maior frequência de espécies de *Enterococcus* (7,9%) e *Pseudomonas aeruginosa* (6,6%), que figuraram como segundo e terceiro agentes mais frequentes. *K. pneumoniae* e *P. mirabilis* aparecem em seguida, com 5,9% e 4,8%, respectivamente. Um estudo conduzido nos Estados Unidos com crianças com BN portadoras de MMC que analisou 965 episódios de ITU encontrou como patógenos mais frequentes *E. coli* (41%), *Klebsiella* spp. (17%), *Proteus* spp (6%) e *Enterococcus* spp (6%). Este grupo também comparou a porcentagem de uropatógenos em um grupo controle composto por crianças saudáveis, e observou maior frequência de *E. coli* (64%) e menor de *Klebsiella* spp.(4%) neste grupo. As amostras de *Proteus* spp e *Enterococcus* spp. correspondiam a 6% dos isolados, cada um, neste grupo (ORTIZ et al., 2018).

No presente estudo foi observada uma maior frequência de *P. mirabilis* entre os meninos ($p < 0,001$). Mandal reportou que *P. mirabilis* tem uma afinidade ao sulco balanoprepucial onde estabelece colonização e, portanto, é freqüentemente encontrado em urina de crianças do sexo masculino (MANDAL, 2016).

Estudos recentes realizados no Brasil e em diversas partes do mundo relatam predomínio ainda maior de *E. coli* como patógeno principal de ITU em crianças sem comprometimento conhecido do trato urinário, sendo responsável por 60% a 84% do total dos isolados (CHEN et al., 2020; GUNDUZ; ULUDAĞ ALTUN, 2018; LO; BARREIRA; GILIO, 2019; MIRANDA et al., 2014; WOO; JUNG; KIM, 2019) .

Quando se avaliou a distribuição dos patógenos por sexo, no presente estudo foi observada uma frequência menor de *E. coli* e maior de outras *Enterobacterales* entre os pacientes do sexo masculino. Um estudo realizado com crianças com ITU sem alterações conhecidas no trato urinário atendidas no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo corrobora este achado. Os autores observaram maior distribuição entre os uropatógenos nos meninos, com *E. coli* correspondendo a 59,5% dos isolados, seguido por *P. mirabilis* (24,0%), *K. pneumoniae* (5,1%) e *E. faecalis* (3,8%). Entre as meninas os autores relataram prevalência de 83,0% de *E. coli*, 5,2% para *P. mirabilis* e *Staphylococcus saprophyticus* e 1,4% para *K. pneumoniae* (LO et al., 2013).

A distribuição dos microrganismos por categorias de idade mostrou-se sem tendência para todas as classes, exceto para *S. agalactiae* e para os *Streptococcus* alfa-hemolíticos, para as quais foi observada tendência de aumento com a idade com diferença estatística significativa. Enquanto os *Streptococcus* alfa-hemolíticos são geralmente considerados contaminantes em amostras de urina, em crianças com anomalias no trato urinário eles podem ser agentes etiológicos de ITU (LEUNG et al., 2019) . Já o *S. agalactiae* é um patógeno mais conhecido e sua participação em ITU de mulheres, principalmente gestantes, é muito bem estudada (KLINE; LEWIS, 2016; SCHUAB et al., 2015) . Porém nenhuma referência foi localizada sobre a prevalência destes uropatógenos em crianças, talvez por não serem usuais, como definiu Kanaheswari (2015).

A prevalência observada para os microrganismos entre os anos analisados no presente estudo sofreu pequena variação, mas sem demonstrar nenhuma tendência. A prevalência mais elevada de *E. coli* foi observada em 2012 (59,6%) e a menor em 2013 (52,8%). Um estudo retrospectivo que avaliou incidência e resistência de *E. coli* isoladas de urina de crianças com ITU atendidas em sete hospitais do Taiwan entre 2004 e 2018 observou mínimo de 72,51% em 2005 e máximo de 83,15% em 2012, mas também não foi observada nenhuma tendência durante o período de estudo (CHEN et al., 2020).

Durante os anos do estudo (2010 a 2017) o cartão utilizado para realização do antibiograma automatizado passou por diversas mudanças pelo seu fabricante, impactando no número de amostras testadas em cada classe por ano. Por este motivo, a classe das cefalosporinas de segunda geração não aparece nos três anos iniciais. Em outros casos a classe foi representada, mas houve retirada de algum antimicrobiano, a exemplo da classe das cefalosporinas de terceira geração, na qual a cefotaxima e ceftazidima deixaram de ser testadas a partir de meados de 2013.

Em relação ao perfil de sensibilidade antimicrobiana, apenas uma amostra do estudo apresentou resistência à amicacina (0,2%) e uma distinta apresentou resistência ao ertapenem (0,2%). Não foi identificada nenhuma amostra resistente a imipenem ou meropenem. As mais elevadas taxas de resistência foram observadas para ampicilina (56,3%), cefalotina (46,1%) e sulfametoxazol-trimetoprima (38%). O grupo coordenado por Zegers (2017) também observou baixa resistência a amicacina (0,6%) e meropenem (0%) entre crianças com espinha bífida que não usam antimicrobiano profilático. Ertapenem, imipenem, ampicilina e cefalotina não foram avaliados por este grupo, mas no estudo deles as mais altas taxas de resistência foram observadas para os betalactâmicos amoxicilina (57%) e piperacilina (56%) e trimetoprim (38,5%) e sulfametoxazol-trimetoprima (32,1%).

Um estudo retrospectivo no Brasil envolvendo isolados de *E. coli* de crianças sem anomalias no trato urinário que apresentaram ITU entre 2013 e 2017 encontrou resultados semelhantes. Os autores também observaram elevadas taxas de sensibilidade à amicacina e meropenem (100% de sensibilidade), enquanto as menores taxas de sensibilidade identificadas foram para ampicilina (42,9%), cefalotina (51,9%) e sulfametoxazol-trimetoprima (62,6%) (LO; BARREIRA; GILIO, 2019).

Silva (2018) realizou no Brasil estudo com amostras de *E. coli* isoladas de urina de pacientes de todas as idades sem alterações no trato urinário e incluiu uma categoria de idade de crianças com idade inferior a 18 anos. Neste grupo ela observou menores frequências de resistência à ceftriaxona, cefepima, nitrofurantoína, gentamicina e amicacina (3% para todos). As frequências mais elevadas de resistência foram observadas para ampicilina (44%), sulfametoxazol-trimetoprima (22%), cefalotina (14%), ácido nalidíxico (11%), cefuroxima (11%) e amoxicilina-ácido clavulânico (11%).

Estudos realizados em outros continentes com isolados de *E. coli* de urina de crianças sem anomalias conhecidas no trato urinário também revelam sensibilidade superior a 99% para amicacina e carbapenêmicos. Nesses estudos ampicilina, cefalotina e sulfametoxazol-trimetoprima sempre foram os antimicrobianos com as mais elevadas taxas de resistência (ampicilina 58,2 a 67,8%; cefalotina 45,2%; sulfametoxazol-trimetoprima 22,69 a 31,5%) (GÖKÇE et al., 2017; GUNDUZ; ULUDAĞ ALTUN, 2018; PIERANTONI et al., 2021; WOO; JUNG; KIM, 2019).

No presente estudo foi observada maior resistência entre as amostras de *E. coli* dos meninos com diferença estatisticamente significativa para as cefalosporinas de segunda geração (23,1% para os meninos versus 13,9% para as meninas; $p=0,02$) e acumulado de todos os antimicrobianos (17,8% para os meninos versus 15,9% para as meninas; $p=0,04$). Em um grande estudo realizado no Brasil, com 11.943 amostras isoladas de urina de pacientes com ITU, Miranda et al. (2014) encontraram menor sensibilidade entre os uropatógenos das pacientes do sexo feminino de 0 a 14 anos com diferença estatística significativa para ácido nalidíxico (94,1% versus 97,3%) e cefepima (98,9% versus 99,8%). A sensibilidade à maioria dos antimicrobianos foi menor entre as amostras dos meninos, incluindo amoxicilina-ácido clavulânico (73,2% versus 82,5%), cefalotina (73,2% versus 75,4%), ceftriaxona (98,7% versus 100%), cefuroxima axetil (93,2% versus 97,8%) e nitrofurantoína (60,2% versus 86,2%) que apresentaram diferença estatística significativa. No entanto, é importante ressaltar que estes pesquisadores realizaram a análise agrupada dos uropatógenos, sem distinção das espécies bacterianas.

No presente estudo foi observado aumento de resistência em função da idade com diferença estatística significativa para 8 dos 20 antimicrobianos testados (amoxicilina-ácido clavulânico, cefuroxima oral, cefuroxima parenteral, ceftriaxona, ácido nalidíxico, ciprofloxacino, levofloxacino e norfloxacino). Estudos realizados no Brasil também revelaram esta associação para a maior parte dos antimicrobianos testados (MIRANDA et al., 2014; SILVA, 2018), mas estes pesquisadores trabalharam com pacientes com ITU de todas as idades, e as categorias de idade abrangiam faixas muito mais amplas (0 a 14 anos, 15 a 64 anos e ≥ 65 anos no estudo de 2014 e < 18 , 18 a 39 anos, 40 a 59 anos e ≥ 60 anos no estudo de 2018). É interessante observar que mesmo nosso estudo envolvendo apenas crianças, o que resultou em categorias com idades mais restritas, com quatro anos cada (< 4 anos, 4 a < 8 , 8 a < 12 e 12 a 15 anos) este aumento já foi evidente.

A meta-análise realizada por Bryce et al. (2016) para avaliar a prevalência global de resistência entre amostras de *E.coli* isoladas de ITU de crianças sem anormalidades no trato urinário revelou resultado diferente. A prevalência de resistência de *E. coli* a muitos dos antimicrobianos relatados em crianças de 0 a 5 anos foi maior do que em todas as crianças e jovens (0 a 17 anos). Os autores atribuem esse dado ao maior consumo de antibiótico por crianças menores, conforme evidenciado nos trabalhos incluídos na revisão. Os achados desse grupo também sugerem a existência de um elemento reversível de resistência aos antibióticos, no qual o uso reduzido de antibióticos (em crianças mais velhas) reduz a pressão seletiva resultando em menor resistência. Essa revisão também mostrou uma associação entre a exposição a antibióticos nos seis meses anteriores e o isolamento de isolados urinários resistentes.

A instrumentação do trato urinário em crianças com MMC pode promover bacteriúria na ausência de quaisquer sintomas associados, criando assim o dilema diagnóstico de colonização do trato urinário versus infecção, como afirmado por Madden-Fuentes et al. (2013). Esse grupo de pesquisadores salienta que a variação na definição de ITU em crianças com espinha bífida pode expô-las a prescrições seriadas de antibióticos, prática que exerce uma pressão seletiva para os patógenos.

A tendência de aumento da resistência em relação à idade observada para muitos dos antimicrobianos analisados no presente estudo necessita ser estudada em profundidade. Uma hipótese seria maior uso de antimicrobiano em toda a vida da criança com MMC, seja para profilaxia ou tratamento de ITU verdadeira ou, no pior cenário, para tratamento de BA erroneamente identificada como ITU.

Embora o aumento da resistência bacteriana nas últimas décadas seja evidenciado por inúmeros estudos, no presente trabalho não foi evidenciada tendência de resistência para nenhum antimicrobiano ou classe entre os anos 2010 e 2017.

Forsters et al. (2017), ao analisarem o perfil de susceptibilidade de uropatógenos de crianças que realizam CIL, onde 32,9% eram portadoras de MMC, detectaram aumento na frequência de *Enterobacteriaceae* resistentes aos carbapenêmicos de 0% em 2008 para 1,8% em 2014 ($p<0,01$). Também observaram aumento da resistência às cefalosporinas de terceira geração de 9,7% em 2008 para 12,0 em 2014 ($p<0,01$).

Estudos conduzidos em população sem anomalias no trato urinário são mais abundantes. Miranda et al. (2014) também observaram redução da susceptibilidade com significância estatística a quase todos antimicrobianos testados contra amostras de *E. coli* isoladas de urina de pacientes de 0 a 99 anos de São Paulo – SP quando comparou os períodos de 2005-2006 com 2010-2011, incluindo ácido nalidíxico (de 90,1% para 78,1%), cefepima (de 99,6% para 97,2%), ceftriaxona (de 99,6% para 97,8%), cefuroxima oral (de 96,8% para 92,3%), ciprofloxacino (de 92,9% para 84,9%), gentamicina (de 96,6% para 94,3%), nitrofurantoína (de 98,4% para 92,3%), norfloxacino (de 92,7% para 85,7%) e sulfametoxazol-trimetoprima (de 65% para 62,9%). O grupo identificou aumento de sensibilidade à amoxicilina-ácido clavulânico (de 83,5% para 86,8%, $p < 0,0001$) entre os períodos analisados. A sensibilidade das amostras de *E. coli* à ampicilina não foi avaliada.

Silva (2018) publicou um estudo que dentre outros objetivos, avaliou a resistência a antimicrobianos em amostras de *E. coli* isoladas de urina de pacientes de 0 a ≥ 60 anos no Rio de Janeiro em 2015 e comparou com dados encontrados pelo mesmo grupo em 2005. Nas amostras obtidas em 2005, foram observadas as frequências de resistência à ampicilina de 71%, sulfametoxazol-trimetoprima 48% e ciprofloxacina 6%. Em 2015 observaram menor resistência à ampicilina (43%) e maior à ciprofloxacina (20%).

No continente asiático o aumento da resistência bacteriana entre uropatógenos da população pediátrica também é bem documentado. Woo et al. (2019), ao comparar os períodos 2009-2012 e 2013-2016 na Coreia, observaram redução na susceptibilidade a sulfametoxazol-trimetoprima (de 72,09 para 70,74; $p = 0,757$), cefalosporinas de terceira geração (de 91,70 para 75,51; $p = 0,000$), quinolonas (de 88,39 para 78,23; $p = 0,003$) e monobactam (de 91,43 para 77,55; $p = 0,000$). No Taiwan, Chen et al. (2020) demonstraram aumento na resistência a cefazolina, gentamicina, ciprofloxacino e cefalosporinas de terceira geração entre os anos de 2004 a 2018 ($p < 0,0001$ para todos). Na Turquia, o grupo conduzido por Gökçe (2017), demonstrou aumento na resistência à cefixima, uma cefalosporina de terceira geração, de 1 para 15% ($p = 0,000$), de 0 para 4% para amicacina ($p = 0,041$) e ciprofloxacino de 0 para 3% ($p = 0,049$) entre 465 amostras de Gram-negativos isolados entre 2001 e 2003 e 400 amostras de Gram-negativos isolados entre 2011 e 2014. Este grupo observou redução na resistência à nitrofurantoína de 17% no primeiro período para 7% no segundo período ($p = 0,000$).

Na nossa casuística, entre os anos de 2010 e 2017, foram detectadas 28 amostras (4,9%) produtoras de ESBL por meio de teste fenotípico, dentre as 577 testadas, sendo a maior parte delas *E. coli* (24 amostras; equivalente a 5,2% das amostras de *E. coli*). Em 2015 foi observada a menor frequência de *E. coli* produtoras de ESBL (1,5%) e em 2016 a maior (7,4%), mas não foi observada tendência de aumento das amostras produtoras de ESBL no período estudado. Não foi registrada nenhuma diferença significativa de ESBL relacionada ao sexo ou à idade dos pacientes.

Entre amostras de *E. coli* isoladas de urina de crianças sem anormalidades no trato urinário, Lo et al. (2019) observaram frequência de ESBL de 2,1% em São Paulo dentre 847 amostras. No Rio de Janeiro, Silva (2018) encontrou 3%. Na Itália, foi observada frequência mais elevada de *E. coli* produtora de ESBL (6,1%) e um discreto aumento entre os anos de 2017 e 2019, mas sem significância estatística (PIERANTONI et al., 2021). Já no continente Asiático, Woo et al. (2019) registraram aumento de 6,07% para 17,06% ($p=0,000$) na frequência de *E. coli* isoladas de urina de 589 crianças com ITU entre os períodos de 2009-2012 e 2013-2016.

Dentre as 470 amostras de *E. coli* identificadas no período, 134 (28,5%) foram classificadas como multirresistentes, de acordo com critério que inclui a nitrofurantoína nesta classificação. No ano de 2017 observou-se um pico (35,6%), mas não foi comprovada tendência significativa. Quando se avalia a distribuição das MR em relação à idade, observa-se tendência de aumento para os meninos ($p=0,03$).

Um estudo realizado com crianças com MMC nos Estados Unidos entre 1996 e 2013 evidenciou 8% das amostras de *E. coli* MR, inferior ao encontrado no presente estudo (ORTIZ et al., 2018). Pierantoni et al. (2021) avaliaram a tendência de resistência em uropatógenos de crianças com ITU sem anormalidades no trato urinário e observaram aumento de 3,9% em 2017 para 9,2% em 2019 ($p=0,015$).

É possível observar uma variação tanto na frequência dos uropatógenos identificados quanto nas taxas de resistência antimicrobiana entre os estudos citados no presente trabalho. É importante ressaltar que enquanto a maioria dos estudos avalia ITU, o presente avalia apenas casos de bacteriúria sem sinais de infecção. Esta diferença, juntamente com a diversidade entre os estudos comparados que inclui localização geográfica, população estudada, suas doenças de base, origem (hospitalar ou comunitária) e delineamento metodológico, como

forma de coleta de urina e critérios de positividade são fatores que podem exercer influência na variação entre seus resultados.

O presente trabalho, além de fornecer dados para orientar a antibioticoterapia empírica, reforça a necessidade do uso racional de antimicrobianos nessa população. É necessário que os profissionais que atendem pacientes com MMC dentro e fora dos centros especializados estejam atualizados quanto à definição do diagnóstico de ITU nesta população e aos casos de BA que se beneficiam de tratamento, a fim de evitar o uso indiscriminado de antimicrobiano e prevenir o aumento da resistência bacteriana.

Como limitações deste trabalho apontamos a ausência de informações relevantes como uso prévio de antimicrobiano para tratamento ou profilaxia de ITU ou outro quadro infeccioso, realização regular da técnica do CIL e antecedente de ITU de repetição, que não puderam ser registrados devido a natureza retrospectiva deste trabalho. Em algumas combinações das variáveis analisadas, o valor era baixo, o que pode ter impactado nos testes estatísticos. Além disso, em relação à classificação de MR, para a correta aplicação das definições adotadas, é recomendado testar todos ou quase todos antimicrobianos e classes. No entanto, apenas 8 das 17 classes indicadas foram testadas, o que pode ter subestimado a frequência de MR nessa família. No entanto, a população composta por 409 crianças com as características peculiares de BN e MMC, que normalmente são critérios de exclusão em outros trabalhos, sustenta a relevância deste estudo.

CONCLUSÕES

O presente estudo analisou 943 uroculturas de crianças de 0 a 16 anos de idade com mielomeningocele realizadas em um Centro de Reabilitação no Rio de Janeiro entre 2010 e 2017. A frequência de espécimes com crescimento bacteriano foi 73,5%, porém foi significativamente maior entre as meninas em comparação aos meninos. A frequência de espécimes com crescimento aumentou em acompanhamento à idade.

As culturas polimicrobianas representaram cerca de 1/5 daquelas com crescimento, sendo maior entre as meninas (21,1%) do que entre os meninos (17,2%).

Os uropatógenos mais frequentes foram *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. faecalis*, *P. mirabilis* e *S. agalactiae*. Entre as meninas houve predomínio de *E. coli*, enquanto entre os meninos foi observada maior distribuição entre estes patógenos.

Percentuais mais elevados de resistência foram observados para ampicilina, cefalotina, ácido nalidíxico, levofloxacino e sulfametoxazol-trimetoprima.

As amostras dos meninos se mostraram mais resistentes aos antimicrobianos. Também se notou aumento de resistência em acompanhamento à idade na amostra total para a maioria dos antimicrobianos testados. Não foi identificada tendência na frequência de resistência no período estudado.

Dentre as amostras de *E. coli*, 5,2% eram produtoras de ESBL e 28,5% MR.

Não foi identificada tendência na frequência de multirresistência ou ESBL no período.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, M. J. B. et al. Defeitos de fechamento do tubo neural e fatores associados em recém-nascidos vivos e natimortos. **Jornal de Pediatria**, v. 79, n. 2, p. 129–134, 2003.
- AMBLER, R. P.; BADDILEY, J.; ABRAHAM, E. P. The structure of β -lactamases. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences**, v. 289, n. 1036, p. 321–331, 16 May 1980.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Subcommittee on Urinary Tract Infection. Reaffirmation of AAP Clinical Practice Guideline: The Diagnosis and Management of the Initial Urinary Tract Infection in Febrile Infants and Young Children 2-24 Months of Age. **Pediatrics**, v. 138, n. 6, p. e20163026–e20163026, 1 Dec. 2016.
- ASLAM, B. et al. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. **Infection and Drug Resistance**, v. 11, p. 1645–1658, 2018.
- ASSOCIAÇÃO DAS PIONEIRAS SOCIAIS; REDE SARAH DE HOSPITAIS DE REABILITAÇÃO. **Relatório de Gestão - SARAH 2020**. [S. l.]: a Rede, 2020. Disponível em: <https://www.sarah.br/media/4288/rgestao2020_tcu.pdf>. Acesso em: 25 ago. 2021
- BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução - RDC Nº 344, de 13 de dezembro de 2002. Brasília, DF : Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Ministério da Saúde, 2002. 13 dez. 2002.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. Coordenação-Geral de Informações e Análises Epidemiológicas. **Anomalias congênitas no Brasil, 2010 a 2019: análise de um grupo prioritário para a vigilância ao nascimento**. Boletim Epidemiológico, v. 52, n. 6, , fev. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/marco/3/boletim_epidemiologico_svs_6_anomalias.pdf>. Acesso em: 21 ago. 2021
- BRYCE, A. et al. Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: systematic review and meta-analysis. **The BMJ**, p. i939, 15 Mar. 2016.
- BUSH, K.; JACOBY, G. A. Updated Functional Classification of β -Lactamases. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 54, n. 3, p. 969–976, Mar. 2010.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Antibiotic resistance threats in the United States, 2019**. United States: Centers for Disease Control and Prevention, nov. 2019. Disponível em: <<https://stacks.cdc.gov/view/cdc/82532>>. Acesso em: 31 Aug. 2021.
- CHANG, S. L.; SHORTLIFFE, L. D. Pediatric Urinary Tract Infections. **Pediatric Clinics of North America**, v. 53, n. 3, p. 379–400, June 2006.

CHEN, H.-E. et al. Trends in Antimicrobial Susceptibility of Escherichia coli Isolates in a Taiwanese Child Cohort with Urinary Tract Infections between 2004 and 2018. **Antibiotics**, v. 9, n. 8, p. 501, 10 Aug. 2020.

CLARKE, S. A.; SAMUEL, M.; BODDY, S.-A. Are prophylactic antibiotics necessary with clean intermittent catheterization? A randomized controlled trial. **Journal of Pediatric Surgery**, v. 40, n. 3, p. 568–571, Mar. 2005.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. **Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Testing; approved standard -10th ed, M02-A10**. 10. ed. CLSI Supplement M100, Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2009.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. **Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing**. 29. ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2019.

COPP, A. J. et al. Spina Bifida. **Nature reviews. Disease primers**, v. 1, p. 15007, 30 Apr. 2015.

DORSHER, P. T.; MCINTOSH, P. M. Neurogenic Bladder. **Advances in Urology**, v. 2012, p. 1–16, 2012.

ESCOLÀ-VERGÉ, L.; LOS-ARCOS, I.; ALMIRANTE, B. New antibiotics for the treatment of infections by multidrug-resistant microorganisms. **Medicina Clínica (English Edition)**, v. 154, n. 9, p. 351–357, 8 May 2020.

FORSTER, C. S. et al. Frequency of Multidrug-Resistant Organisms Cultured From Urine of Children Undergoing Clean Intermittent Catheterization. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, v. 6, n. 4, p. 332–338, 24 Nov. 2017.

GÖKÇE, İ. et al. Changes in Bacterial Resistance Patterns of Pediatric Urinary Tract Infections and Rationale for Empirical Antibiotic Therapy. **Balkan Medical Journal**, v. 34, n. 5, p. 432–435, Sept. 2017.

GROEN, J. et al. Summary of European Association of Urology (EAU) Guidelines on Neuro-Urology. **European Urology**, v. 69, n. 2, p. 324–333, Feb. 2016.

GUNDUZ, S.; ULUDAĞ ALTUN, H. Antibiotic resistance patterns of urinary tract pathogens in Turkish children. **Global Health Research and Policy**, v. 3, n. 1, p. 10, Dec. 2018.

JARLIER, V. et al. Extended broad-spectrum beta-lactamases conferring transferable resistance to newer beta-lactam agents in Enterobacteriaceae: hospital prevalence and susceptibility patterns. **Reviews of Infectious Diseases**, v. 10, n. 4, p. 867–878, Aug. 1988.

KANAHESWARI, Y.; KAVITHA, R.; RIZAL, A. M. M. Urinary tract infection and bacteriuria in children performing clean intermittent catheterization with reused catheters. **Spinal Cord**, v. 53, n. 3, p. 209–212, Mar. 2015.

KLINE, K. A.; LEWIS, A. L. Gram-Positive Uropathogens, Polymicrobial Urinary Tract Infection, and the Emerging Microbiota of the Urinary Tract. **Microbiology spectrum**, v. 4, n. 2, p. 10.1128/microbiolspec.UTI-0012–2012, Apr. 2016.

LAPIDES, J. et al. Clean, Intermittent Self-Catheterization in the Treatment of Urinary Tract Disease. **The Journal of Urology**, v. 107, n. 3, p. 458–461, 1 Mar. 1972.

LEUNG, A. K. C. et al. Urinary Tract Infection in Children. **Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery**, v. 13, n. 1, p. 2–18, 5 Aug. 2019.

LO, D. S. et al. Community-acquired urinary tract infection: age and gender-dependent etiology. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 35, n. 2, p. 93–98, 2013.

LO, D. S.; BARREIRA, E. R.; GILIO, A. E. A Brazilian survey of the antimicrobial susceptibility of 847 Escherichia coli isolates from community-acquired urinary tract infections. **Urology & Nephrology Open Access Journal**, v. 7, n. 4, 9 Aug. 2019.

LUCAS, E. et al. Urinary Tract Infection and Antimicrobial Susceptibility Pattern Associated with Asymptomatic Bacteriuria in those Receiving Clean Intermittent Catheterization for Neurogenic Bladder. **JSM Renal Medicine**, v. 2, n. 1012, p. 1–5, 2017.

LUCAS, E. Medical Management of Neurogenic Bladder for Children and Adults: A Review. **Topics in Spinal Cord Injury Rehabilitation**, v. 25, n. 3, p. 195–204, June 2019.

MADDEN-FUENTES, R. J. et al. Variation in Definitions of Urinary Tract Infections in Spina Bifida Patients: A Systematic Review. **Pediatrics**, v. 132, n. 1, p. 132–139, 1 July 2013.

MAGIORAKOS, A.-P. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 18, n. 3, p. 268–281, Mar. 2012.

MAHONY, M. et al. Multidrug-resistant organisms in urinary tract infections in children. **Pediatric Nephrology**, v. 35, n. 9, p. 1563–1573, Sept. 2020.

MAI, C. T. et al. National population-based estimates for major birth defects, 2010–2014. **Birth Defects Research**, v. 111, n. 18, p. 1420–1435, Nov. 2019.

MANDAL, J. Pathogenesis and Laboratory Diagnosis of Childhood Urinary Tract Infection. **European Medical journal of Urology**, v. 4, p. 101–107, 1 Apr. 2016.

MCCOMB, J. G. A practical clinical classification of spinal neural tube defects. **Child's Nervous System**, v. 31, n. 10, p. 1641–1657, Oct. 2015.

MINARINI, L. A. R. et al. Prevalence of Community-Occurring Extended Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Brazil. **Current Microbiology**, v. 54, n. 5, p. 335–341, 1 May 2007.

MIRANDA, É. J. P. D. et al. Susceptibility to antibiotics in urinary tract infection in a secondary care setting from 2005-2006 and 2010-2011, in São Paulo, Brazil: Data from 11,943 urine cultures. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 56, n. 4, p. 313–324, jul. 2014.

MUNITA, J. M.; ARIAS, C. A. **Mechanisms of Antibiotic Resistance**. Apr. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4888801/>>. Acesso em: 13 set. 2021.

NAAS, T. et al. Beta-lactamase database (BLDB) – structure and function. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 32, n. 1, p. 917–919, 1 Jan. 2017.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management. London. Oct. 2018.

NAZER H, J.; LÓPEZ-CAMELO, J.; CASTILLA, E. E. ECLAMC: Estudio de 30 años de vigilancia epidemiológica de defectos de tubo neural en Chile y en Latinoamérica. **Revista Médica de Chile**, v. 129, p. 531–539, 2001.

NICOLLE, L. E. et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, v. 68, n. 10, p. 83–110, 15 May 2019.

ORTIZ, T. K. et al. Predominant bacteria and patterns of antibiotic susceptibility in urinary tract infection in children with spina bifida. **Journal of Pediatric Urology**, v. 14, n. 5, p. 444.e1-444.e8, Oct. 2018.

OTTOLINI, M. C.; SHAER, O. M.; GONZALES, E. C. Relationship of asymptomatic bacteriuria and renal scarring in children with neuropathic bladders who are practicing clean intermittent catheterization. **The Journal of Pediatrics**, v. 127, n. 3, p. 5, 1995.

PEREIRA, J. L. et al. Antimicrobial Resistance and Molecular Characterization of Extended-Spectrum β -Lactamases of *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. Isolates from Urinary Tract Infections in Southern Brazil. **Microbial Drug Resistance**, v. 25, n. 2, p. 173–181, Mar. 2019.

PIERANTONI, L. et al. Three-Year Trend in *Escherichia coli* Antimicrobial Resistance among Children's Urine Cultures in an Italian Metropolitan Area. **Children**, v. 8, n. 7, p. 597, 14 July 2021.

PREECE, J. et al. Implications of Bacteriuria in Myelomeningocele Patients at Time of Urodynamic Testing. **Topics in Spinal Cord Injury Rehabilitation**, v. 25, n. 3, p. 241–247, June 2019.

R CORE TEAM. **R: A Language and Environment for Statistical Computing**. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2021.

RIOS, L. A. S.; MADERSBACHER M., A. A.; MADERSBACHER H. **Neurourology: manual for clinical practice**. 2. ed. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Urologia, 2019.

SANTOS, L. M. P. et al. Prevention of neural tube defects by the fortification of flour with folic acid: a population-based retrospective study in Brazil. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 94, n. 1, p. 22–29, 1 Jan. 2016.

SCHLAGER, T. A. et al. Bacteriuria in children with neurogenic bladder treated with intermittent catheterization: Natural history. **The Journal of Pediatrics**, v. 126, n. 3, p. 490–496, Mar. 1995.

SCHUAB, R. B. B. et al. Molecular epidemiology of *Streptococcus agalactiae* recovered from significant bacteriuria. **Infectious Diseases**, v. 47, n. 9, p. 637–642, 7 July 2015.

SILVA, A. P. S. **Resistência a antimicrobianos e diversidade de genes que codificam β -lactamases e fatores de virulência em amostras de *Escherichia coli* uropatogênicas isoladas no Rio de Janeiro**. 2018. 160 f. Tese (Doutorado em Ciências Aplicadas à Infectologia)—Universidade Federal do Rio de Janeiro: Rio de Janeiro, 2018.

SILVA, R. A. et al. Resistência a Antimicrobianos: a formulação da resposta no âmbito da saúde global. **Saúde em Debate**, v. 44, p. 607–623, 16 nov. 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Departamento Científico de Nefrologia. **Infecção do Trato Urinário**. Dez. 2016. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2016/12/Nefrologia-Infeccao-Trato-Urinario.pdf>. Acesso em: 30 ago. 2021

STEIN, R. et al. EAU/ESPU guidelines on the management of neurogenic bladder in children and adolescent part I diagnostics and conservative treatment. **Neurourology and Urodynamics**, v. 39, n. 1, p. 45–57, Jan. 2020.

'T HOEN, L. A. et al. Update of the EAU/ESPU guidelines on urinary tract infections in children. **Journal of Pediatric Urology**, v. 17, n. 2, p. 200–207, Apr. 2021.

TOOKE, C. L. et al. β -Lactamases and β -Lactamase Inhibitors in the 21st Century. **Journal of Molecular Biology**, The molecular basis of antibiotic action and resistance. v. 431, n. 18, p. 3472–3500, 23 Aug. 2019.

WOO, B.; JUNG, Y.; KIM, H. S. Antibiotic Sensitivity Patterns in Children with Urinary Tract Infection: Retrospective Study Over 8 Years in a Single Center. **Childhood Kidney Diseases**, v. 23, n. 1, p. 22–28, 30 Apr. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS) report: early implementation 2020**. [Geneva]: World Health Organization, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **10 global health issues to track in 2021**. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/spotlight/10-global-health-issues-to-track-in-2021>>. Acesso em: 30 ago. 2021.

ZAGANJOR, I. et al. Describing the Prevalence of Neural Tube Defects Worldwide: A Systematic Literature Review. **PLoS One**, v. 11, n. 4, p. e0151586, 11 Apr. 2016.

ZEGERS, S. H. J. et al. The influence of antibiotic prophylaxis on bacterial resistance in urinary tract infections in children with spina bifida. **BMC Infectious Diseases**, v. 17, n. 1, Dec. 2017.

ANEXO A - Técnica de cateterismo asséptico vesical masculino

| 1.1. Cateterismo asséptico vesical masculino | |
|--|---|
|  <p>Rede SARAH de Hospitais de Reabilitação Associação das Pioneiras Sociais</p> | <p>Elaboração: CCIH – BSB/BH</p> <p>Revisão: Comitê de Enfermagem e CCIH- BSB</p> <p>Atualização: 2020</p> |
| <p>1-OBJETIVOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obter amostra de urina para exame • Permitir a realização de exames e cirurgias que necessitem cateterização vesical • Esvaziar a bexiga • Permitir a aferição da diurese • Diminuir a contaminação de feridas próximas à região perineal • Permitir a irrigação vesical | |
| <p>2-TRIBUIÇÃO</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermeiro • Médico | |
| <p>3-MATERIAIS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacote de gazes esterilizadas; • Sabonete para higiene íntima • Luvas de procedimento não esterilizadas • Toalha de banho • Preparação alcoólica 70% • Bandeja para cateterismo vesical • Clororexidina aquosa 2% • Seringa descartável de 20 ml • Cateter uretral • Gel lubrificante hidrossolúvel estéril • Luvas de procedimento esterilizadas • Máscara • Óculos de proteção • Avental de mangas compridas descartáveis (se necessário) • <u>Para o cateterismo vesical de demora:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Água bidestilada estéril • Seringa descartável de 20 ml • Cateter vesical tipo foley • Coletor urinário sistema fechado • Fita adesiva cirúrgica | |
| PROCEDIMENTO | JUSTIFICATIVA |
| Higienizar as mãos. | 1º momento OMS: Antes de contato com o paciente. |
| Identificar o paciente: a- Verificar o nome e o registro na pulseira de identificação; b- Pedir que o paciente confirme o seu nome e/ou confirmar nome com o cuidador; c- Verificar alergias em pulseira específica. | Certificar-se que prestará cuidado ao paciente certo. Prevenir reações alérgicas. |
| Explicar o procedimento ao paciente e/ou cuidador e promover privacidade. | Diminuir a ansiedade e obter colaboração. |
| Higienizar as mãos. | 4º momento OMS: Após contato com o paciente. |
| Colocar a máscara e os óculos de proteção e avaliar uso de avental. | Proteção individual. |
| Friccionar as mãos com preparação alcoólica 70%. | 1º momento OMS: Antes de contato com o paciente. |
| Calçar as luvas de procedimento não esterilizadas. | Proteção individual. |
| Posicionar paciente adequadamente (dorsal ou lateral), colocando a toalha de banho sob os quadris e expondo a região perineal. | Facilitar a execução do procedimento; Proporcionar conforto. |
| Retirar as luvas. | |

| | |
|--|---|
| Friccionar as mãos com preparação alcoólica 70%. | 2º momento OMS: Antes de realizar procedimento limpo/asséptico. |
| Calçar as luvas de procedimento não esterilizadas. | Proteção individual. |
| Segurar o pênis com a mão não dominante no ângulo de 45º em relação ao corpo do paciente, tracionando o prepúcio e expondo a glande. | Expor meato uretral. |
| Iniciar a higiene pelo meato uretral até a raiz do pênis, utilizando gazes umedecidas em água e sabonete, tantas vezes quantas forem necessárias. | Higienizar a área a ser tratada; Diminuir risco de infecção. |
| Repetir o movimento, utilizando gazes umedecidas, até que a área esteja sem resíduo de sabonete. | |
| Secar o pênis | |
| Manter o paciente na posição para o cateterismo. | |
| Retirar as luvas. | |
| Friccionar as mãos com preparação alcoólica 70%. | 2º momento OMS: Antes de realizar procedimento limpo/asséptico. |
| Abrir o campo externo que envolve a bandeja de cateterismo vesical. | Expor material. |
| Calçar as luvas esterilizadas. | Diminuir o risco de infecção. |
| Abrir o campo interno que protege a bandeja. | |
| Receber do auxiliar do procedimento o cateter e as seringas*, colocando-os dentro da cuba-rim; a solução antisséptica sobre as gazes dobradas na cuba média, a água destilada* na cuba pequena e o coletor urinário*. | |
| Aspirar água destilada para insuflar o balonete posteriormente. | |
| Receber o gel lubrificante na segunda seringa. Deixar a seringa dentro da bandeja. | |
| Colocar o campo fenestrado, de forma que a fenda fique sobre o abdômen. | Diminuir risco de contato com a pele do paciente. |
| Conectar o cateter ao coletor de sistema fechado.* | Proporcionar drenagem de urina. |
| Colocar a cuba-rim com cateter conectado ao coletor de drenagem, a seringa com gel, a seringa de água destilada* e gazes sobre o campo fenestrado. Apoiar o coletor sobre o leito fora do campo. | |
| Segurar o pênis com a mão não dominante no ângulo de 90º em relação ao corpo do paciente, tracionando o prepúcio e expondo a glande. Manter a posição até a introdução do cateter. | Facilitar a antisepsia do meato uretral. |
| Com a mão dominante realizar a antisepsia no meato uretral, utilizando pinça hemostática com gaze umedecida com solução antisséptica desprezando após cada uso. Realizar movimentos circulares. Repetir o procedimento três vezes. | Diminuir o risco de infecção. |
| Desprezar pinça hemostática, fixando-a na borda inferior do campo. | |
| Posicionar o pênis perpendicularmente ao corpo do paciente. | Retificar o ângulo da uretra bulbo membranosa, facilitando a introdução do cateter. |
| Injetar o gel lubrificante hidrossolúvel na uretra. | Evitar traumatismo e desconforto. |
| Comprimir o pênis abaixo da glande. | Ocluir o orifício da uretra, evitando a saída do gel lubrificante. |
| Introduzir suavemente todo o cateter na uretra, com a mão dominante. | |
| Observar a drenagem de urina. | Certificar-se do posicionamento correto do cateter antes de preencher balonete. |
| Após drenagem de urina com a mão não dominante, segurar com gaze na porção distal do cateter, e com a outra mão introduzir a seringa na via do balonete e encher conforme recomendação do fabricante. | |
| Tracionar suavemente o cateter até encontrar resistência*. | |
| Retirar o campo e remover o excesso de solução antisséptica e gel. | Promover conforto; Prevenir lesão de pele e mucosa. |
| Reposicionar o prepúcio. | Prevenir edema de glande. |
| Fixar o cateter na região abdominal inferior. | Prevenir a formação de fístulas e traumatismo uretral. |
| Reposicionar paciente. | Promover conforto. |

| | |
|--|---|
| Organizar o material utilizado. | |
| Retirar o lixo. | |
| Retirar as luvas. | |
| Desinfetar o carro de curativo. | |
| Higienizar as mãos. | 3º momento OMS: Após risco de exposição a fluidos corporais. |
| Retirar equipamentos de proteção individual. Higienizar e guardar os óculos. | |
| Registrar o procedimento no prontuário, especificando o calibre e o tipo do cateter utilizado, volume e aspecto da urina drenada e volume de água destilada colocada no balonete e eventuais intercorrências. | |
| 4-RECOMENDAÇÕES: | |
| <ul style="list-style-type: none"> • O tamanho do cateter deve ser avaliado pelo profissional, em homens preferencialmente são os de nº 12 e 14 Fr para cateterismo de alívio e nº 16 Fr para cateterismo vesical de demora, dar preferência ao de menor calibre possível para evitar trauma. • Utilizar cateter de látex para pacientes que não apresentem história de alergia ao látex e que permanecerão com o cateter por período menor que sete dias. • Utilizar cateter de silicone para pacientes com mielomeningocele, alergia ao látex ou previsão de permanência do cateter acima de sete dias. • Cateteres com guia (pediátricos) deverão ser introduzidos desconectados do coletor • A técnica deverá ser realizada por dois profissionais: o enfermeiro/médico e o auxiliar de procedimento. • Injetar 1 a 5 ml de gel lubrificante intra uretral para pacientes pediátricos até 5 anos de idade; 5 a 10 ml para pacientes acima de 5 anos, e entre 10 e 20ml para pacientes adolescentes ou adultos. • Se necessário elevar o coletor acima do nível da bexiga, pinçar o sistema para fechá-lo. Lembre-se de despinçar. • A troca do cateter de demora deverá ocorrer quando houver resíduos, obstrução ou ruptura do sistema coletor ou início de tratamento antimicrobiano. Não está recomendada a troca do cateter para coleta de EAS e urocultura. • Para pacientes alérgicos a clorexidina aquosa 2%, deve-se utilizar PVPI tópico a 10%. • Para esvaziamento da bolsa coletora: usar máscara cirúrgica, óculos de proteção e luvas de procedimento não esterilizadas, antes e após o esvaziamento. • Caso não haja retorno de urina ao introduzir o cateter, solicitar ao auxiliar que realize uma pequena pressão em região suprapúbica. Se a medida não for efetiva punccionar o dispositivo do coletor a um ângulo de 90º em relação ao circuito e aspirar urina. Se não houver drenagem de urina suspeitar de posicionamento inadequado do cateter. Na ausência de drenagem de urina, remover o cateter e solicitar avaliação da urologia. • O teste de funcionalidade do balonete não está recomendado, pois após esvaziamento não há retorno ao formato original da superfície, o que pode causar micro traumas. • O balonete deve ser preenchido com água destilada estéril. Não usar solução salina, pois a formação de cristais pode obstruir o canal do balonete impedindo o funcionamento adequado. | |
| 5-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Carmagnani MIS <i>et al.</i> Procedimentos de enfermagem: guia prático. 2ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. • Guia de utilização de anti-infecciosos e recomendações para a prevenção de infecções hospitalares. FMUSP Coordenação Anna Sara S. Levin [et al.] 5ª Ed. São Paulo, 2011. • Guideline for Prevention of Catheter-related associated urinary tract infections, HICPAC Healthcar Infection Control Practices Advisory Committee. CDC 2009. • Indwelling urinary catheter insertion. In: Lippincott nursing procedures. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; [2015]. p. 394-399. • Levi CE, Zoccoli CM, Mamizuka EM, Rossi F. Coleta microbiológica. In: Manual de procedimentos básicos em microbiologia clínica para controle de infecção hospitalar: módulo 1/Ministério da Saúde. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2001. p.21-40. • ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. Manual para observadores: estratégia multimodal da OMS para a melhoria da higienização de mãos. / Organização Mundial da Saúde; tradução de Sátia Marine – Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde; 2008. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br • Prevenção de Infecção do trato urinário - ITU: relacionado à assistência à saúde/ [coordenadores Ana Paula Volpato Kuga, Márcia Vanusa Lima Fernandes]. 2ªed. São Paulo: Associação Paulista de Estudos e Controle de Infecção Hospitalar, 2008. • Resolução RDC nº107, de 05 de setembro de 2016 (Publicada em DOU nº 172, de 06 de setembro de 2016). • Swearingen PL. Procedimentos relacionados ao sistema urinário. In: Swearingen PL, Howard CA, Atlas de procedimentos de enfermagem. Trad. Isabel Barduchi Ohi, 3ªed. Porto Alegre: Artmed; 2001. p.451-514. • Wong ES, Hooton TM. Guidline for Prevention of Catheter Associated Urinary tract Infections. In: Abrutyn E, Goldmann DA, Sheckler WE. Infection control reference service. The experts guide to the guidelines. 2ªed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001.p.263-287. • Yamaushi NI, Muñoz CHF, Ferreira AMTGB. Procedimentos Invasivos. In: Fernandes AT, editor. Infecção hospitalar e suas interfaces na área de saúde. São Paulo: Atheneu, 2000; p.957-997. • Schaeffer, A. Placement and management of urinary bladder catheters. (2017) In: UpTo Date, Richie, J. P. (Ed.). Acessado Outubro 2017 via web https://www.uptodate.com/contents/search | |

ANEXO B - Técnica de cateterismo asséptico vesical feminino

|  | | Elaboração: CCIH – BSB/BH Revisão: Comitê de Enfermagem e CCIH- BSB Atualização: 2020 |
|---|--|--|
| 1.2. Cateterismo asséptico vesical feminino | | |
| 1-OBJETIVO <ul style="list-style-type: none"> • Obter amostra de urina para exame • Permitir a realização de exames que necessitem cateterização vesical • Esvaziar a bexiga • Permitir aferição da diurese • Diminuir a contaminação de feridas próximas à região perineal • Permitir irrigação vesical | | |
| 2-ATRIBUIÇÃO <ul style="list-style-type: none"> • Enfermeiro • Médico | | |
| 3-MATERIAL <ul style="list-style-type: none"> • Pacote de gazes esterilizadas • Sabonete para higiene íntima • Luvas de procedimento não esterilizadas • Toalha de banho • Preparação alcoólica 70% • Bandeja para cateterismo vesical • Clorexidina aquosa 2% • Cateter uretral • Gel lubrificante hidrossolúvel estéril • Luvas de procedimento esterilizadas • Máscara • Óculos de proteção • Avental de mangas compridas descartáveis (se necessário) • Para o cateterismo vesical de demora*: <ul style="list-style-type: none"> • Água bidestilada estéril • Seringa descartável de 20 ml • Cateter vesical tipo Foley • Coletor urinário sistema fechado • Fita adesiva cirúrgica | | |
| PROCEDIMENTO | JUSTIFICATIVA | |
| Higienizar as mãos. | 1º momento OMS: Antes de contato com o paciente. | |
| Identificar o paciente: a- Verificar o nome e o registro na pulseira de identificação; b- Pedir que o paciente confirme o seu nome e/ou confirmar nome com o cuidador; c- Verificar alergias em pulseira específica. | Certificar-se que prestará cuidado ao paciente certo. Prevenir reações alérgicas. | |
| Explicar o procedimento ao paciente e/ou cuidador e promover privacidade. | Obter consentimento e diminuir ansiedade. | |
| Higienizar as mãos. | 4º momento OMS: Após contato com o paciente. | |
| Colocar máscara e óculos de proteção e avaliar uso de avental. | Proteção individual. | |
| Friccionar as mãos com preparação alcoólica 70%. | 1º momento OMS: Antes de contato com o paciente. | |
| Calçar as luvas de procedimento não esterilizadas. | Proteção individual. | |
| Posicionar paciente adequadamente (dorsal, ventral ou lateral), colocando a toalha de banho sob os quadris e expondo a região perineal. | Proporcionar conforto. Facilitar a execução do procedimento. | |
| Retirar as luvas. | | |

| | |
|---|---|
| Friccionar as mãos com preparação alcoólica 70%. | 2º momento OMS: Antes de realizar procedimento limpo/asséptico. |
| Calçar as luvas de procedimento não esterilizadas. | Proteção individual. |
| Afastar os grandes lábios, utilizando os dedos polegar, indicador e médio da MÃO NÃO DOMINANTE. | Expor meato uretral. |
| Iniciar a higiene em sentido anteroposterior, utilizando gazes umedecidas em água e sabonete, tantas vezes quantas forem necessárias. | Higienizar a área a ser tratada. Diminuir o risco de infecção. |
| Repetir o movimento, utilizando gazes umedecidas, até que a área esteja sem resíduo de sabonete. ζ | |
| Secar a região com a toalha. | |
| Manter o paciente na posição para o cateterismo. | |
| Retirar as luvas. | |
| Friccionar as mãos com preparação alcoólica 70%. | 2º momento OMS: Antes de realizar procedimento limpo/asséptico. |
| Abrir o campo externo que envolve a bandeja de cateterismo vesical. | |
| Calçar as luvas esterilizadas. | Diminuir o risco de infecção. |
| Abrir o campo interno que protege a bandeja. | |
| Receber do auxiliar do procedimento a seringa*, o cateter e o gel lubrificante, colocando-os dentro da cuba-rim; a solução antisséptica sobre as gazes dobradas na cuba média, a água destilada* na cuba pequena e o coletor urinário*. | |
| Aspirar água destilada para insuflar o balonete posteriormente. | |
| Colocar o campo fenestrado, de forma que a fenda fique sobre o abdômen. | Diminuir risco de contato com a pele do paciente. |
| Conectar o cateter ao coletor de sistema fechado*. | Proporcionar drenagem de urina. |
| Colocar a cuba-rim com cateter conectado ao coletor de drenagem, a seringa de água destilada e gazes sobre o campo fenestrado. Apoiar o coletor sobre o leito fora do campo. | |
| Afastar os grandes lábios, utilizando os dedos polegar, indicador e médio da mão não dominante. Manter a posição até a introdução do cateter. | Expor meato uretral. |
| Com a mão dominante realizar a antisepsia no meato uretral, utilizando pinça hemostática com gaze umedecida com solução antisséptica desprezando após cada uso. Repetir o movimento três vezes de cima para baixo. | |
| Desprezar pinça hemostática, fixando-a na borda inferior do campo. | |
| Lubrificar o cateter com o gel hidrossolúvel. | Evitar traumatismo uretral e desconforto. |
| Introduzir suavemente 1/3 do cateter na uretra, com a MÃO DOMINANTE. | |
| Observar a drenagem de urina. | Certificar-se do posicionamento correto do cateter antes de preencher balonete. |
| Após drenagem de urina com a mão não dominante, segurar com gaze na porção distal do cateter, e com a outra mão introduzir a seringa na via do balonete e encher conforme recomendação do fabricante. | |
| Tracionar suavemente o cateter até encontrar resistência.* | |
| Retirar o campo e remover o excesso de solução antisséptica e gel. | Proporcionar conforto; evitar lesão da mucosa. |
| Fixar o cateter na face medial da coxa. | Evitar traumatismo uretral. |
| Reposicionar paciente. | Promover conforto. |
| Organizar o material utilizado. | |
| Retirar o lixo. | |
| Retirar as luvas. | |
| Desinfetar o carro de curativo. | |
| Higienizar as mãos. | 3º momento OMS: Após risco de exposição a fluidos corporais. |

| | |
|---|--|
| Retirar equipamentos de proteção individual. Higienizar e guardar os óculos. | |
| Registrar o procedimento no prontuário especificando o calibre e o tipo do cateter utilizado, volume e aspecto da urina drenada e volume de água destilada* colocada no balonete e eventuais intercorrências. | |
| 4-RECOMENDAÇÕES | |
| <ul style="list-style-type: none"> ◆ Utilizar cateter 14 Fr para pacientes adultas, caso haja dificuldade solicitar avaliação do urologista. ◆ Utilizar cateter de látex para pacientes que não apresentem história de alergia ao látex e que permanecerão com o cateter por período menor que sete dias. ◆ Utilizar cateter de silicone para pacientes com mielomeningocele, alergia ao látex ou previsão de permanência do cateter acima de sete dias. ◆ Cateteres com guta (pediátricos) deverão ser introduzidos desconectados do coletor. ◆ A técnica deverá ser realizada por dois profissionais: o enfermeiro/médico e o auxiliar do procedimento. ◆ Se necessário elevar o coletor acima do nível da bexiga, pinçar o sistema para fechá-lo. Lembre-se de despinçar. ◆ A troca do cateter de demora deverá ocorrer quando houver resíduos, obstrução ou ruptura do sistema coletor ou início de tratamento antimicrobiano. Não está recomendada a troca do cateter para coleta de EAS e urocultura. ◆ Para pacientes alérgicos a clorexidina aquosa 2%, deve-se utilizar PVPI tópico a 10%. ◆ Para esvaziamento da bolsa coletora: usar máscara cirúrgica, óculos de proteção e luvas de procedimento não esterilizadas, antes e após esvaziamento. ◆ Caso não haja retorno de urina ao introduzir o cateter, solicitar ao auxiliar que realize uma pequena pressão em região suprapúbica. Se a medida não for efetiva punccionar o dispositivo do coletor a um ângulo de 90° em relação ao circuito e aspirar urina. Se não houver drenagem de urina suspetar de posicionamento inadequado do cateter. Na ausência de drenagem de urina, remover o cateter e solicitar avaliação da urologia. ◆ O teste de funcionalidade do balonete não está recomendado, pois após esvaziamento não há retorno ao formato original da superfície, o que pode causar micro traumas. ◆ O balonete deve ser preenchido com água destilada estéril. Não usar solução salina, pois a formação de cristais pode obstruir o canal do balonete impedindo o funcionamento adequado. | |
| 5-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | |
| <ul style="list-style-type: none"> ◆ Carmagnani MIS <i>et al</i>. Procedimentos de enfermagem: guia prático. 2ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. ◆ Guia de utilização de anti-infecciosos e recomendações para a prevenção de infecções hospitalares. FMUSP Coordenação Anna Sara S. Levin <i>et al</i> 5ª ed São Paulo, 2011. ◆ Guideline for Prevention of Catheter-related associated urinary tract infections, HICPAC Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. CDC 2009. ◆ Indwelling urinary catheter insertion. In: Uppincott nursing procedures. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer;[2015]. p. 394-399. ◆ Levi CE, Zoccolli CM, Mamizuka EM, Rossi F. Coleta microbiológica clínica para controle de infecção hospitalar: módulo 1/Ministério da Saúde. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2001. p.21-40 ◆ ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. Manual para observadores: estratégia multimodal da OMS para a melhoria da higienização de mãos. / Organização Mundial da Saúde; tradução de Sálvia Marins – Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde; 2008. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/ ◆ Prevenção de Infecção do trato urinário - ITU: relacionado à assistência à saúde/[coordenadores Ana Paula Volpato Kuga, Márcia Vanusa Lima Fernandes] 2ªed. São Paulo: Associação Paulista de Estudos e Controle de Infecção Hospitalar, 2008. ◆ Resolução RDC nº107, de 05 de setembro de 2016 (Publicada em DOU nº 172, de 05 de setembro de 2016). ◆ Swearingen PL. Procedimentos relacionados ao sistema urinário . In: Swearingen PL, Howard CA. Atlas de procedimentos de enfermagem. Trad. Isabel Barduchi Ohi, 3ª ed. Porto Alegre: ARTMED; 2001.p.451-514 ◆ Wong ES, Hooton TM. Guideline for Prevention of Catheter-Associated Urinary tract Infections. In: Abrutyn E, Goldmann DA, Shekter WE. Infection control reference service. The experts guide to the guideline. 2ª ed Philadelphia: W.B.Saunders Company; 2001.p.263-267 ◆ Yamauchi NI, Muñoz CHF, Ferreira AMTGB. Procedimentos Invasivos. In: Fernandes AT, editor. Infecção hospitalar e suas interfaces na área de saúde. São Paulo: Atheneu;2000; p.957-997 ◆ Schaeffer, A. Placement and management of urinary bladder catheters.(2017) In: UpTo Date, Richie, J. P. (Ed.). Acessado Outubro 2017 via web https://www.uptodate.com/contents/search | |

ANEXO C - Categorias dos agentes antimicrobianos utilizados para definição de amostras multirresistentes para as *Enterobacteriaceae*

| Categoria | Agentes antimicrobianos | |
|--|--|--|
| | Sugeridos | Utilizados |
| Aminoglicosídeo | Gentamicina Tobramicina Amicacina Netilmicina | Gentamicina Amicacina |
| Cefalosporina Anti- <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina | Ceftaroline | |
| Penicilina antipseudomonas + inibidor da β -lactamase | Ticarcilina-ácido clavulânico | |
| Carbapenema | Ertapenem Imipenem Meropenem Doripenem | Ertapenem Imipenem Meropenem |
| Cefalosporina de espectro não-estendido, 1 ^a e 2 ^a geração | Cefazolina Cefuroxima | Cefuroxima |
| Cefalosporina de espectro estendido, 3 ^a e 4 ^a geração | Cefotaxima ou ceftriaxona Ceftazidima Cefepima | Cefotaxima ou ceftriaxona Ceftazidima Cefepima |
| Cefamicina | Cefoxitina Cefotetan | |
| Fluoroquinolona | Ciprofloxacino | Ciprofloxacino |
| Inibidor da via folato | Sulfametoxazol-trimetoprima | Sulfametoxazol-trimetoprima |
| Gliciliciclina | Tigeciclina | |
| Monobactam | Aztreonam | |
| Penicilina | Ampicilina | Ampicilina |
| Penicilina + inibidor da β -lactamase | Amoxicilina-ácido clavulânico Ampicilina-sulbactam | Amoxicilina-ácido clavulânico |
| Fenicol | Cloranfenicol | |
| Ácidos fosfônico | Fosfomicina | |
| Polimixina | Colistina | |
| Tetraciclina | Tetraciclina Doxiciclina Minociclina | |
| Nitrofuranos | | Nitrofurantoína |

Nota: Multirresistência - presença de não suscetibilidade a agentes antimicrobianos incluídos em 3 ou mais categorias de antimicrobianos.

Fonte: MAGIORAKOS et al., 2012.

ANEXO D - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

| | | | | | | | | | | | | |
|--|--|---|---|------------------------|---------------------|--|---------------|----------------------------|--------------------------------|---------------------------|--|--|
|  | ASSOCIAÇÃO DAS PIONEIRAS SOCIAIS-DF/ REDE SARAH |  | | | | | | | | | | |
| PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP | | | | | | | | | | | | |
| DADOS DO PROJETO DE PESQUISA | | | | | | | | | | | | |
| Título da Pesquisa: Associação entre bacteriúria, função renal e achados urológicos em crianças com mielomeningocele | | | | | | | | | | | | |
| Pesquisador: Aline Ester Soares Gomes | | | | | | | | | | | | |
| Área Temática: | | | | | | | | | | | | |
| Versão: 1 | | | | | | | | | | | | |
| CAAE: 68002517.6.0000.0022 | | | | | | | | | | | | |
| Instituição Proponente: ASSOCIACAO DAS PIONEIRAS SOCIAIS | | | | | | | | | | | | |
| Patrocinador Principal: Financiamento Próprio | | | | | | | | | | | | |
| DADOS DO PARECER | | | | | | | | | | | | |
| Número do Parecer: 2.091.290 | | | | | | | | | | | | |
| Apresentação do Projeto: | | | | | | | | | | | | |
| A pesquisa a ser desenvolvida pretende avaliar a frequência e o perfil de sensibilidade dos micro-organismos isolados de urocultura de pacientes pediátricos com mielomeningocele atendidos na Rede SARAH de Hospitais de Reabilitação - Rio de Janeiro entre janeiro de 2010 e dezembro de 2016 e a presença de esterase leucocitária, nitrito e proteína na urina bem como correlacionar estes achados com a função renal, com a presença de refluxo vesicoureteral e com o risco de complicações urológicas nesses pacientes. O conhecimento epidemiológico e a observação de correlação entre o perfil urinário, função renal e complicações no sistema urinário pode ser útil para orientar a abordagem terapêutica nesse grupo de pacientes. Será realizado um estudo observacional retrospectivo por meio da coleta de dados do Prontuário Eletrônico da Rede SARAH de Hospitais de reabilitação. | | | | | | | | | | | | |
| Metodologia de Análise de Dados: | | | | | | | | | | | | |
| Os resultados dos testes de sensibilidade aos antimicrobianos serão expressos em % de resistência para os antimicrobianos apropriados para os respectivos grupos ou espécies de microrganismos. A associação entre dados demográficos e os microrganismos isolados e seu perfil de resistência a antimicrobianos será investigada. Para análises estatísticas foi aplicado o teste de qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, com o auxílio do programa OpenEpi ou similar. Serão considerados | | | | | | | | | | | | |
| <table border="0"> <tr> <td>Endereço: SMHS Quadra 501 Conjunto A</td> <td>CEP: 70.335-901</td> </tr> <tr> <td>Bairro: SMHS</td> <td></td> </tr> <tr> <td>UF: DF</td> <td>Município: BRASILIA</td> </tr> <tr> <td>Telefone: (61)3319-1494</td> <td>Fax: (61)3319-1261</td> </tr> <tr> <td colspan="2">E-mail: comiteeticapesqlsa@sarah.br</td> </tr> </table> | | | Endereço: SMHS Quadra 501 Conjunto A | CEP: 70.335-901 | Bairro: SMHS | | UF: DF | Município: BRASILIA | Telefone: (61)3319-1494 | Fax: (61)3319-1261 | E-mail: comiteeticapesqlsa@sarah.br | |
| Endereço: SMHS Quadra 501 Conjunto A | CEP: 70.335-901 | | | | | | | | | | | |
| Bairro: SMHS | | | | | | | | | | | | |
| UF: DF | Município: BRASILIA | | | | | | | | | | | |
| Telefone: (61)3319-1494 | Fax: (61)3319-1261 | | | | | | | | | | | |
| E-mail: comiteeticapesqlsa@sarah.br | | | | | | | | | | | | |
| <small>Página 01 de 04</small> | | | | | | | | | | | | |



ASSOCIAÇÃO DAS PIONEIRAS
SOCIAIS-DF/ REDE SARAH



Continuação do Parecer: 2.091.290

estatisticamente significativos os resultados de p iguais ou inferiores a 0,05.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral:

Identificar possível associação entre bacteriúria, perfil de sensibilidade dos micro-organismos, função renal e achados urológicos em uma população de crianças entre 0 e 16 anos de idade, portadoras de mielomeningocele, atendidas na Rede SARAH de Hospitais de Reabilitação - Rio de Janeiro.

Objetivos Específicos:

- Delinear as características demográficas das crianças com bacteriúria;- Determinar a frequência de cultura de urina com crescimento bacteriano; Determinar a frequência das espécies de micro-organismos isolados de uroculturas;- Determinar o perfil de sensibilidade antimicrobiana dos isolados;- Identificar a presença de amostras de enterobactérias multirresistentes ou produtoras de ESBL;- Correlacionar a ocorrência dos agentes bacterianos, sua sensibilidade aos antimicrobianos, presença de esterase leucocitária, nitrito e proteína na urina à função renal dos pacientes; Correlacionar a ocorrência dos agentes bacterianos, sua sensibilidade aos antimicrobianos, presença de esterase leucocitária, nitrito e proteína na urina à presença de refluxo vesico ureteral;- Correlacionar a ocorrência dos agentes bacterianos, sua sensibilidade aos antimicrobianos, presença de esterase leucocitária, nitrito e proteína na urina ao risco de complicações urológicas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

A coleta de urina por cateterismo e de sangue por punção venosa oferecem riscos aos pacientes, no entanto, a realização dos exames nessas amostras clínicas foram solicitados por profissionais médicos em virtude do quadro clínico do paciente, com foco em seu processo de reabilitação, não objetivando a realização desse estudo. Os resultados serão analisados em grupos e não haverá em nenhum momento divulgação de dados pessoais de pacientes.

Benefícios:

O conhecimento epidemiológico e a observação de correlação entre o perfil urinário, função renal e complicações no sistema urinário pode ser útil para orientar a abordagem terapêutica nesse grupo de pacientes.

Endereço: SMHS Quadra 501 Conjunto A
 Bairro: SMHS CEP: 70.335-901
 UF: DF Município: BRASILIA
 Telefone: (61)3319-1494 Fax: (61)3319-1261 E-mail: comiteeticapesquisa@sarah.br



ASSOCIAÇÃO DAS PIONEIRAS
SOCIAIS-DF/ REDE SARAH



Continuação do Parecer: 2.091.290

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo relevante do ponto de vista clínico, cujos resultados poderão contribuir para avaliar o atual manejo e promover inovações relacionadas à prevenção e tratamento de disfunções urológicas e renais de crianças com mielomeningocele.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Trata-se de estudo de revisão de prontuários, porém serão respeitados o cumprimento do sigilo e da confidencialidade dos participantes da pesquisa e os mesmos serão tratados em sua dignidade, respeitando -se a sua autonomia e defendendo-os em sua vulnerabilidade.

Por se tratar de trabalho de revisão de prontuários, há concordância com a dispensa de TCLE. A autora incluiu orçamento, cronograma, que estão de acordo com exigências estabelecidas pela Resolução 466-12.

Recomendações:

vide item subsequente.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Recomendações:

1- Recomenda-se a revisão do cronograma: complementar e organizar os itens cronologicamente.

2- Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-APS recomenda aos Pesquisadores:

Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil,

Informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Considerações Finais a critério do CEP:

Recomendações:

1- Recomenda-se a revisão do cronograma: complementar e organizar os itens cronologicamente.

Endereço: SMHS Quadra 501 Conjunto A
 Bairro: SMHS CEP: 70.335-901
 UF: DF Município: BRASILIA
 Telefone: (61)3319-1494 Fax: (61)3319-1261 E-mail: comiteeticapesquisa@sarah.br



Continuação do Parecer: 2.091.290

2- Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-APS recomenda aos Pesquisadores:

Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil,

Informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|--|------------------------|-----------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_882183.pdf | 21/03/2017 15:07:03 | | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projeto_de_pesquisaMestrado_SARAH_5.pdf | 21/03/2017 15:06:22 | Aline Ester Soares Gomes | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | Isencao_de_TCLE_assinado.pdf | 17/03/2017 16:11:27 | Aline Ester Soares Gomes | Aceito |
| Folha de Rosto | Folha_de_rosto_assinada.pdf | 17/03/2017 16:11:11 | Aline Ester Soares Gomes | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 30 de Maio de 2017

Assinado por:
Mauren Alexandra Sampaio
(Coordenador)

Endereço: SMHS Quadra 501 Conjunto A
Bairro: SMHS CEP: 70.335-901
UF: DF Município: BRASILIA
Telefone: (61)3319-1494 Fax: (61)3319-1261 E-mail: comiteeticapesquisa@sarah.br