



Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Centro Biomédico
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes

Daniele Caetano dos Santos Rodrigues

**Resistência bacteriana dos uropatógenos de pacientes em um
Hospital Militar: implicações na terapia antimicrobiana empírica**

Rio de Janeiro

2023

Daniele Caetano dos Santos Rodrigues

**Resistência bacteriana dos uropatógenos de pacientes em um Hospital Militar:
implicações na terapia antimicrobiana empírica**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde, Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora: Prof.^a Dra. Ana Cláudia de Paula Rosa Ignácio

Rio de Janeiro

2023

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

R696 Rodrigues, Daniele Caetano dos Santos.
Resistência bacteriana dos uropatógenos de pacientes em um
Hospital Militar: implicações na terapia antimicrobiana empírica /
Daniele Caetano dos Santos Rodrigues. – 2023.
93 f.

Orientadora: Prof.^a Dra. Ana Cláudia de Paula Rosa Ignácio

Dissertação (Mestrado) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro,
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes. Programa de Pós-
Graduação em Saúde, Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense.

1. Doenças urológicas – Diagnóstico. 2. Farmacorresistência
bacteriana – Teses. 3. *Escherichia coli* Uropatogênica – Teses. 4.
Exercícios físicos para idosos – Teses. I. Nogueira Neto, José Firmino. II.
Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Biologia Roberto
Alcântara Gomes. III. Título.

CDU 616.6

Bibliotecário: Felipe Caldonazzo CRB7/7341

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

Assinatura

Data

Daniele Caetano dos Santos Rodrigues

**Resistência bacteriana dos uropatógenos de pacientes em um Hospital Militar:
implicações na terapia antimicrobiana empírica**

Dissertação apresentada, como requisito parcial
para obtenção do título de Mestre, ao Programa
de Pós-Graduação em Saúde, Medicina
Laboratorial e Tecnologia Forense, da
Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 16 de novembro de 2023.

Banca Examinadora:

Prof.^a Dra. Ana Cláudia de Paula Rosa Ignácio (Orientadora)
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Robson de Souza Leão
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dra. Renata Garcia Costa
Escola Nacional de Saúde Pública

Rio de Janeiro
2023

DEDICATÓRIA

A Deus, que é Digno de toda Honra,
Glória e Louvor, que É Dono da minha
vida e me fez chegar até aqui.

AGRADECIMENTOS

A Deus, motivo de fé e perseverança nos momentos difíceis.

À minha mãe Dainéia, *in memoriam*, que amo demais e me ensinou ser guerreira nas batalhas da vida. Lutou para sobreviver, vítima da Covid-19.

À minha filha Beatriz, por ter compreendido toda vez que a mamãe precisava estudar. Aos meus filhos, Rafaela e Daniel, que nasceram durante o curso e precisaram dividir a mamãe com muitos artigos.

Ao meu pai Magno, por me ensinar ser forte.

Ao Robson, meu esposo, por ser compreensivo, pelo auxílio com as crianças nos momentos de adversidades e pelo incentivo.

À minha prima Paula Caetano, pessoa importante, que me ajudou a não desistir, a permanecer, minha verdadeira irmã.

Aos Professores do Programa de Mestrado Profissional, Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense, por aulas e palestras ministradas, que muito contribuíram para minha formação.

À minha orientadora, Prof.^a Dra. Ana Cláudia de Paula Rosa Ignácio, por ter aceitado me orientar, por todo carinho ao lidar com meus momentos difíceis. Agradeço por toda atenção, palavra de fé e perseverança.

Aos professores da minha banca de qualificação, por trazerem sugestões valiosas para o trabalho.

À professora Renata Garcia, pela amizade, pelo carinho por mim e pela atenção dispensada até nos finais de semana.

Ao Doutor Julio Cesar Delgado Correal, pela rica participação neste estudo, paciência, acolhimento e pelas valiosas considerações, até mesmo nos dias de folga.

Ao professor Robson Leão, profissional renomado, pessoa incrível, por aceitar prontamente a participar da banca mesmo em pouco tempo de acontecer a defesa. Agradeço pela honrada presença, pelo carinho, pela maravilhosa contribuição através das sugestões para o trabalho.

À Universidade do Estado do Rio de Janeiro e a todo corpo docente e colaboradores da UERJ.

Aos colegas da turma, que dividiram comigo estes anos de percurso, em especial Amanda Ribeiro.

Aos colegas e funcionários do Hospital de Aeronáutica dos Afonsos, pelo auxílio em momentos importantes desse estudo, em especial SO Eunice.

À Tenente Enfermeira Clarissa, pessoa incrível, que me mostrou o Mestrado Profissional e muito me incentivou.

Aos parceiros e equipe do departamento de Ciências Biológicas, da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, em especial ao Jaime, pelo apoio, incentivo e amizade.

À Major Farmacêutica Alexandra Vidal Pedinotti Zuma, exemplo de perseverar em buscar estudar, evoluir, mesmo com tantas funções cotidianas.

Ao Hospital de Aeronáutica dos Afonsos, nas pessoas chefes da Subseção de Análises Clínicas, Capitã Farmacêutica Cristiane Leal e Capitã Farmacêutica Renata Amparo.

Transparência na vida é simplesmente autenticidade. Em outras palavras, é sermos o que realmente somos.

Edison Queirós

RESUMO

RODRIGUES, Daniele Caetano dos Santos. **Resistência bacteriana dos uropatógenos de pacientes em um Hospital Militar**: implicações na terapia antimicrobiana empírica. 2023. 93 f. Dissertação (Mestrado em Saúde, Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense) – Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.

A infecção do trato urinário (ITU) é uma patologia bastante comum que acomete o ser humano, figurando como a segunda infecção mais frequente na população em geral. O aumento significativo nas taxas da resistência antimicrobiana que desenvolvem os uropatógenos da infecção do trato urinário representa um grande desafio para saúde pública mundial, principalmente no âmbito hospitalar. Portanto, uma das formas racionais de influenciar positivamente o tratamento e reduzir o grau de incerteza na terapia empírica é o conhecimento da epidemiologia regional e o padrão de suscetibilidade aos agentes antimicrobianos. Estão incluídos no estudo laudos de uroculturas, considerados positivos, com o objetivo de analisar perfis e tendências temporais da resistência bacteriana dos uropatógenos, visando ajudar na elaboração de protocolos de uso de antimicrobianos empíricos para o tratamento das ITU e bacteriúrias, comunitárias e hospitalares. Realizamos um estudo retrospectivo, com registro de 825 laudos de uroculturas positivas de pacientes, submetidos a análises microbiológicas. A análise incluía uropatógenos Gram-negativos isolados de amostras de bacteriúrias assintomáticas e ITU. Os microrganismos isolados foram *E. coli* (72,9%), *Klebsiella pneumoniae* (13%), *Proteus mirabilis* (5,7%), *Acinetobacter baumannii* (2,09%) e outros (6,28%). A bactéria em destaque nas ITU, *E. coli*, mais prevalente na comunidade, apresentou maior resistência ao ácido nalidíxico (47%) e ciprofloxacino (62%). No entanto as cepas eram sensíveis à tigeciclina (100%), Fosfomicina (99%) e imipenem (99%). Ao analisar o perfil de sensibilidade dessas bactérias isoladas, foi possível identificar uma tendência de crescimento de cepas resistentes a fluoroquinolonas e carbapenêmicos. Pesquisas como esta podem ajudar na elaboração de protocolos de uso de antimicrobianos empíricos para o tratamento das ITU e bacteriúrias comunitárias e hospitalares. Conseguir discriminar BA e ITU em idosos pode ser um grande avanço para o manejo clínico.

Palavras-chave: antimicrobianos; bacteriúria; doenças do trato urinário; *Escherichia coli*.

ABSTRACT

RODRIGUES, Daniele Caetano dos Santos. **Bacterial resistance of uropathogens from patients in a Military Hospital: Implications for empirical antimicrobial therapy** 2023. 93 f. Dissertação (Mestrado em Saúde, Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense) – Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.

Urinary tract infection (UTI) is common pathology that affects humans, being the second most frequent infection in the general population. The significant increase in the rates of antimicrobial resistance that uropathogens of urinary tract infection develop is a major challenge for global public health, especially in the hospital setting. Therefore, one of the rational ways to positively influence treatment and reduce the degree of uncertainty in empirical therapy is knowledge of regional epidemiology and the pattern of susceptibility to antimicrobial agents. Urinary culture reports, considered positive, was insert in the study, with the aim of analyzing profiles and temporal trends of bacterial resistance of uropatógenos, to help in the elaboration of protocols for the use of empirical antimicrobials for the treatment of UTI and bacteriuria, both community and hospital. We performed a retrospective study, recording 825 reports of positive urine cultures from patients submitted to microbiological analyses. The analysis included Gram-negative uropatógenos isolated from asymptomatic bacteriuria (AB) and UTI samples. The microorganisms isolated were *E. coli* (72.9%), *Klebsiella pneumoniae* (13%), *Proteus mirabilis* (5.7%), *Acinetobacter* Bahmani (2.09%) and others (6.28%). The bacteria highlighted in UTI, *E. coli*, more prevalent in the community, showed greater resistance to nalidixic acid (47%) and ciprofloxacin (62%). However, the strains were sensitive to tigecycline (100%), fosfomycin (99%) and imipenem (99%). By analyzing the sensitivity profile of these isolated bacteria, it was possible to identify a trend towards the growth of strains resistant to fluoroquinolones and carbapenems. Research like this one can help in the development of protocols for the use of empirical antimicrobials for the treatment of UTI and community and hospital bacteriuria. Being able to discriminate BA and UTI in the elderly can be a great advance for clinical management.

Keywords: antimicrobials; bacteriuria; Urinary tract disease; *Escherichia coli*.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema das vias de infecção do trato urinário adaptado.....	19
Figura 2 - Classificação das ITU adaptado.....	22
Figura 3 - Distribuição de 766 isolados Gram-negativos no hospital militar, por indicação clínica.	40
Figura 4 - Distribuição dos uropatógenos Gram-negativos mais frequentes por fenótipos.....	41
Figura 5 - Comparação da frequência de 766 isolados Gram-negativos por sexo, obtidos para ITU e BA em (a) Comunidade e (b) Hospitalar, referente ao período de março de 2018 a março de 2020.....	42
Figura 6 - Distribuição dos fenótipos mais frequentes Gram-negativos nas bacteriúrias do hospital militar.....	43
Figura 7 - Distribuição dos fenótipos mais frequentes Gram-negativos na ITU.....	44
Figura 8 - Frequência de uropatógenos Gram-negativos isolados nas 766 amostras, no hospital militar, referente ao período de março de 2018 a março de 2020	45
Figura 9 - Análise temporal de tendências na resistência de isolados Gram-negativos em bacteriúrias comunitárias, no hospital militar, no período de março de 2018 a março de 2020.....	46
Figura 10 - Análise temporal de tendências na resistência de isolados Gram-negativos em bacteriúrias hospitalares, no hospital militar, no período de março de 2018 a março de 2020.....	46

Figura 11 - Análise temporal de tendências na resistência de isolados Gram-negativos em ITU comunitárias, no hospital militar, no período de março de 2018 a março de 2020.....	47
Figura 12 - Análise temporal de tendências na resistência de isolados Gram-negativos em ITU hospitalares, no hospital militar, no período de março de 2018 a março de 2020.....	47
Figura 13 - O perfil de sensibilidade de <i>E. coli</i> frente aos antimicrobianos testados em bacteriúrias de pacientes atendidos e/ou internados no hospital militar	49
Figura 14 - O perfil de sensibilidade de <i>E. coli</i> frente aos antimicrobianos testados em ITU de pacientes comunitários, do hospital militar	50
Figura 15 - O perfil de sensibilidade de <i>E. coli</i> frente aos antimicrobianos testados em ITU de pacientes internados no hospital	51
Figura 16 - Perfil de sensibilidade de <i>E. coli</i> frente aos antimicrobianos testados em ITU Comunitária e Hospitalar	52
Figura 17 - Comparação da frequência de fenótipos de <i>E. coli</i> obtidos de ITU Comunitária e Hospitalar, referente ao período de março de 2018 a março de 2020.....	53
Figura 18 - Frequência de fenótipos dos 439 isolados de <i>E. coli</i> da comunidade, referente ao período do estudo	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Antimicrobianos agrupados por seus respectivos mecanismos de ação. 26

Tabela 2 - Características demográficas de pacientes com uroculturas positivas no período de março de 2018 a março de 202039

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMC	Amoxicilina/ Clavulanato
AMI	Amicacina
AMP	Ampicilina
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASB	Ampicilina/Sulbactam
ATCC	Do inglês <i>American Type Culture Collection</i>
AZT	Aztreonam
BA	Bacteriúria Assintomática
BRCAST	Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
CAZ	Ceftazidima
CCIH	Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
CDC	Do ingles <i>Center for Diseases Control and Prevention</i>
CFL	Cefalotina
CFO	Cefoxitina
CIP	Ciprofloxacina
CLSI	Do ingles <i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
CPE	Cefepime
CPE	Do inglês <i>Carbapenemase Producing Enterobacteriaceae</i>
CTX	Cefotaxima
CXM	Cefuroxima
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
EL	Esterase Leucocitária
ERT	Ertapenem
ESBL	Do inglês <i>Extended-Spectrum Beta-Lactamase</i>
FOS	Fosfomicina
GEN	Gentamicina
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
IDSA	Do ingles <i>Infections Diseases Society of America</i>
IPM	Imipenem
ITU	Infecção do Trato Urinário

LIS	Sistema de informação laboratorial
LVX	Levofloxacina
MDR	Do inglês <i>Multidrug-Resistant</i>
MDRE	Do inglês <i>Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae</i>
MER	Meropenem
MS	Ministério da Saúde
NAL	Ácido Nalidíxico
NIT	Nitrofurantoína
NOR	Norfloxacina
OMS	Organização Mundial de Saúde
PPT	Piperacilina/Tazobactam
SIL	Sistema de Informação Laboratorial
SUS	Sistema Único de Saúde
SXT	Trimetoprima/Sulfametoxazol
TIG	Tigeciclina
TOB	Tobramicina
TSA	Teste de Susceptibilidade aos Antimicrobianos
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
UFC	Unidades Formadoras de Colônias
UFC/mL	Unidades formadoras de colônias por mililitro
UPEC	Estirpes de <i>Escherichia coli</i> Uropatogênica
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
CPE	Enterobactéria Produtora de Carbapenemases

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	15
1	REVISÃO DA LITERATURA	18
1.1.1	<u>Infecção do Trato Urinário – ITU</u>	18
1.2	Prevalência e fatores de risco para ITU	19
1.3	Classificação das ITU	20
1.4	Diagnóstico e Tratamento	22
1.5	Principais bactérias causadoras de ITU	24
1.6	Antimicrobianos	25
1.7	Resistência bacteriana aos antimicrobianos	27
2	OBJETIVO	31
2.1	Objetivo geral	31
2.2	Objetivos específicos	31
3	METODOLOGIA	32
3.1	Tipo e período do Estudo	32
3.2	Local do Estudo	32
3.3	População de Estudo	33
3.4	Crítérios para Inclusão e Exclusão	33
3.5	Procedimentos Microbiológicos	34
3.5.1	<u>Coleta de amostra</u>	34
3.5.2	<u>Urocultura</u>	35
3.5.3	<u>Teste de Susceptibilidade aos Antibióticos (TSA)</u>	36
3.5.4	<u>Controle de Qualidade</u>	36
3.6	Coleta de Dados	37
3.7	Análise Estatística	37
3.8	Considerações éticas	38
4	RESULTADOS	39
5	DISCUSSÃO	54
	CONSIDERAÇÕES FINAIS	58
	REFERÊNCIAS	59
	ANEXO A - Parecer Consubstanciado do CEP	65
	ANEXO B - POP 047 - Utilização do Relatório Microbiológico on-line	69
	ANEXO C - Artigo Publicado	78

INTRODUÇÃO

A infecção do trato urinário (ITU) constitui uma doença muito importante e de grande incidência mundial, representando uma das infecções bacterianas mais recorrentes em humanos ^(1,2). Aproximadamente 150 milhões de pessoas são diagnosticadas com ITU por ano, configurando a segunda principal causa de atenção médica ⁽³⁻⁵⁾, causando elevados custos para saúde pública assim como para a economia global de mais de seis bilhões de dólares ^(3,5).

Acomete tanto homens como mulheres de diferentes idades, podendo ser influenciada e agravada por inúmeros fatores como virulência dos uropatógenos, assim como características biológicas e comportamentais dos hospedeiros ⁽⁶⁾.

É responsável por cerca de sete milhões de visitas médicas e um milhão de emergências nos Estados Unidos ⁽⁷⁻¹⁰⁾, resultando em cem mil admissões hospitalares por ano ⁽⁷⁾, induzindo prescrições de quase 15% de todos os antibióticos para o tratamento ^(8,9). Embora a maioria dos pacientes com ITU sofra apenas de alguns sintomas, o *Center for Diseases Control and Prevention* (CDC/USA) informa que a infecção contribui para treze mil mortes anualmente ⁽⁹⁾.

Vale a pena salientar que ITU representa uma das mais comuns infecções que atinge a população geral, estando presente tanto em pacientes provenientes da comunidade como internados em unidades hospitalares ⁽¹¹⁾. É uma das patologias que mais causa sepse em pacientes hospitalizados ⁽¹²⁾ e são mais frequentes em pessoas do sexo feminino do que masculino ⁽¹³⁻¹⁵⁾, estimando que afeta 50% de todas as mulheres pelo menos uma vez na vida, dentre elas, 20 a 30% apresentam infecção recorrente dentro de 6 a 12 meses ^(3,10,13,16). Na comunidade, ITU representa 10 a 20% de todas as infecções tratadas, já no ambiente hospitalar representa 30 a 40% das infecções ⁽¹¹⁾.

No Brasil, a ITU é uma das condições mais comuns na prática médica, correspondendo em torno da metade ou mais dos casos avaliados ⁽¹⁷⁾. Representa elevada importância no âmbito ambulatorial, pois é responsável por grande parte nos serviços de atenção básica, incluindo atendimentos de urgência e emergência, além de ser uma causa significativa de internações em hospitais públicos, configurando um grave problema de saúde ⁽¹⁸⁾.

Os agentes etiológicos mais envolvidos nas ITU são: *Escherichia coli* (*E. coli*), *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus saprophyticus* e *Enterococcus faecalis* ^(5,8). *Escherichia coli* uropatogênica (UPEC) é o principal agente associado a infecções no trato urinário (ITU) ⁽¹⁹⁻²¹⁾, representando uma das fontes mais comuns tanto em indivíduos da comunidade, afetando 80% a 90%, quanto indivíduos hospitalizados, afetando 30% a 50% ⁽²⁰⁾. UPEC é responsável por 70 a 90% das ITU, dentre elas, 50% adquiridas em ambiente hospitalar ⁽¹⁹⁾. Além disso, também é a principal causa de Bacteriúria Assintomática (BA) ⁽²²⁾.

A terapia antimicrobiana continua como base do tratamento para pacientes com ITU. O aumento da resistência bacteriana aos antibióticos utilizados, assim como a prevalência de uropatógenos multirresistentes nas infecções, representa um desafio para a saúde pública mundial ^(11,23-25), uma vez que limitam a escolha da terapia empírica, ^(11,25,26) acarretando dificuldades no controle das infecções ⁽²⁷⁾, contribuindo para o aumento dos custos do sistema de saúde ⁽²⁴⁾.

A prevalência do uropatógeno causador da infecção e o perfil de suscetibilidade podem variar geograficamente e com o tempo, por isso requer monitoramento, para fornecer informações para novas orientações de opções terapêuticas com antimicrobianos ⁽²⁸⁾. O conhecimento atualizado dos uropatógenos locais e seus padrões de suscetibilidade são essenciais para seleção e uso adequado de antibióticos ^(5,11,26), bem como para política de prescrição ⁽⁵⁾, minimizando o aumento de resistência bacteriana ⁽⁴⁾.

Estudos realizados com pacientes acometidos de ITU demonstram o aumento da etiologia por bactérias resistentes e fornecem dados que auxiliam no controle e contenção dessas resistências bacterianas frente aos antimicrobianos, configurando grande preocupação para a saúde mundial ⁽²⁹⁾.

Diante do exposto, o desenvolvimento de um estudo epidemiológico local, que pretende realizar o monitoramento e definição do perfil de susceptibilidade dos uropatógenos prevalentes na ITU, o que permite auxiliar na escolha inicial adequada da terapia empírica, na detecção da resistência, na implementação de medidas mais eficientes de controle das infecções tanto hospitalar como ambulatorial, e, sobretudo, na promoção do uso racional de antimicrobianos, minimizando o consequente aumento de estirpes resistentes, permitirá contribuir para a melhoria da qualidade do serviço prestado pela seção de análises clínicas do hospital e, principalmente, para a

qualidade do cuidado que está diretamente ligado à segurança dos pacientes da instituição.

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1.1 Infecção do Trato Urinário – ITU

A ITU é caracterizada pela presença de microrganismos com invasão tecidual de qualquer segmento do trato urinário ^(7,13,30), incluindo rins, ureteres, bexiga e uretra, ⁽⁷⁾ sendo possível através da capacidade desses microrganismos de escapar ou sobreviver ao sistema imunológico do hospedeiro, levando ao quadro infeccioso ^(31,32).

Os agentes etiológicos mais frequentemente associados aos casos de infecção do trato urinário são bactérias, principalmente os bacilos Gram-negativos, ^(6,8,33) que compõem a microbiota do trato intestinal, embora podem também ser causadas por outros organismos infectantes como bactérias Gram-positivas, certos fungos e vírus ⁽³³⁾.

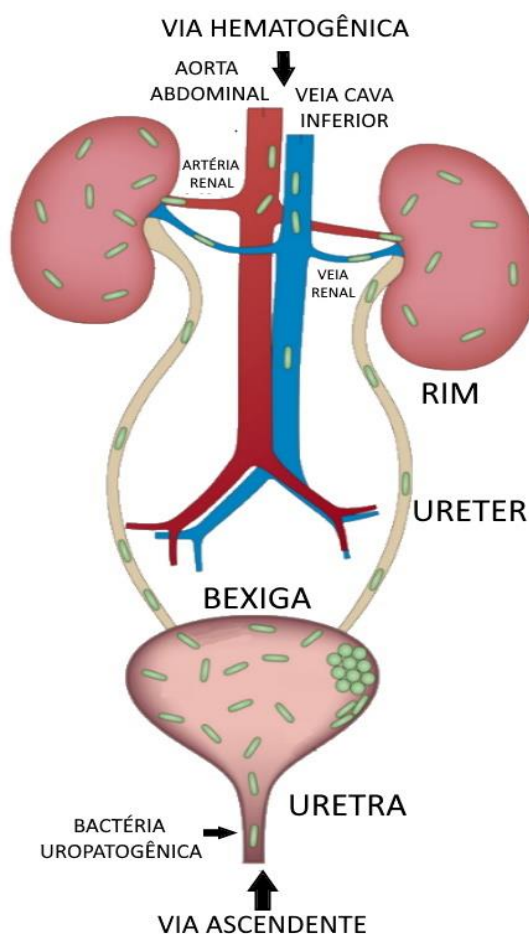
Existem essencialmente três vias pelas quais os uropatógenos podem invadir e se espalhar dentro do trato urinário causando infecção: a ascendente, a hematogênica e linfática ⁽⁵⁾.

A ITU por via ascendente é considerada a mais frequente, pelo fato dos patógenos intestinais, na maioria dos casos, atingirem o sistema urinário subindo pela uretra, migrando para bexiga, ureteres e até mesmo rins ^(5,6). Nos rins, os uropatógenos ainda podem atravessar a barreira epitelial tubular e ter acesso à corrente sanguínea, iniciando a bacteremia ⁽⁵⁾. As mulheres são mais susceptíveis do que os homens a ter esse tipo de infecção, sendo justificada por ter uma uretra mais curta e sua proximidade com a região perianal e vestibulo vaginal ^(6,34).

A via hematogênica ocorre quando a bactéria infecta o aparelho urinário secundariamente, através da corrente sanguínea, e raramente ocorre devido aos organismos urinários comuns, ou seja, uropatógenos Gram-negativos, ⁽⁵⁾ podendo o rim ser comprometido por qualquer foco infeccioso sistêmico ⁽³³⁾.

A via linfática é mais rara e, embora seja possível que microrganismos alcancem os rins pelos vasos linfáticos, através das conexões linfáticas existentes entre o ureter e o rim, essa evidência ainda é limitada ⁽⁵⁾.

Figura 1 - Esquema das vias de infecção do trato urinário adaptado



Fonte: Adaptado de Khoshnood *et al.*, 2017.

1.2 Prevalência e fatores de risco para ITU

A prevalência da ITU varia com o sexo e a idade do paciente podendo ser observada em três faixas etárias: Crianças, adultos e idosos. Nos recém-nascidos e lactantes, a infecção é mais comum no sexo masculino e está associada, na maioria das vezes, às anomalias congênitas ⁽³⁴⁾. Na infância, a prevalência é maior no sexo feminino e essa proporção se mantém constante na vida adulta ⁽¹⁵⁾. Nos idosos, podem ser esperadas taxas de ITU altas tanto para mulheres quanto para homens, nos quais existem condições de predisposição como uropatia obstrutiva da próstata

em homens, pouco esvaziamento da bexiga por prolapso uterino nas mulheres e procedimentos que requerem instrumentação em ambos os sexos ⁽³⁴⁾.

A infecção do trato urinário pode ser influenciada por múltiplos fatores como virulência dos uropatógenos, bem como características biológicas e comportamentais do hospedeiro. Dentre os diversos fatores de risco para o desenvolvimento da infecção, incluem: anormalidades anatômica ou funcional do trato urinário, idade, história de infecções anteriores, anatomia feminina, estado imunológico (defesas naturais diminuídas ou imunossupressão), atividade sexual, obstrução do fluxo urinário, presença de cateter, condições higiênicas inadequadas, hipertrofia prostática masculina, incapacidade de esvaziar a bexiga por completo (associadas a situações de gravidez, distúrbios neurogênicos da bexiga) e diabetes ^(6,13,30,35).

1.3 Classificação das ITU

Para melhor compreensão acerca das ITU, devemos entender a respeito da classificação que as envolvem. Conforme a localização anatômica, esta patologia costuma ser dividida em ITU inferiores e superiores, sendo as inferiores abrangendo a bexiga (cistite), a uretra (uretrite) e, nos homens, a próstata (prostatite). Nas superiores, com envolvimento renal é chamada pielonefrite e nos ureteres denominadas ureterites ^(7,36).

Classificam-se também as infecções do trato urinário em sintomáticas e assintomáticas, dependendo da manifestação dos sintomas, em complicadas ou não complicadas, dependendo dos fatores de risco que as suscitam ⁽³⁰⁾ (Figura 2). A distinção clínica entre as complicadas e não complicadas é de enorme importância por determinar a severidade da infecção, identificar pacientes que necessitam de testes diagnósticos adicionais e auxiliar nas estratégias terapêuticas ⁽¹⁴⁾.

As ITU complicadas estão associadas às condições de anormalidades do trato urinário, seja por alterações anatômicas, estrutural ou funcional, como de acordo com alguma enfermidade subjacente que possa interferir no mecanismo de defesa do paciente, aumentando o risco de contrair a infecção ou risco de falha terapêutica ^(30,36). Dentre os fatores complicadores, inclui: diabetes, gravidez, insuficiência renal, obstrução do trato urinário (exemplo, hipertrofia prostática masculina e urolitíase),

incontinência urinária, imunossupressão, procedimento invasivo ou instrumentação recente do trato urinário, alteração anátomo-funcional (exemplo, bexiga neurogênica, refluxo vesico-ureteral e prolapso da bexiga), relação sexual e presença de cateter (7,13,30,36).

As infecções não complicadas são aquelas que não se detecta anormalidades do sistema urológico (36). Ocorrem em pacientes saudáveis, com função e estrutura do trato urinário normais, sendo estas adquiridas frequentemente na comunidade e geralmente tratadas com antimicrobianos (30,36). Cistites ou pielonefrites agudas são consideradas infecções não complicadas, sendo prevalentes em mulheres saudáveis, que não apresentam alterações do trato urinário, que não estejam grávidas e sem história recente de instrumentação, incluindo cateterismo da bexiga (14,34,36).

Tanto a cistite quanto a pielonefrite podem ocorrer como infecções complicadas e não complicadas dependendo dos fatores de risco inerentes ao paciente afetado (14). Ocorrem de maneira não complicada principalmente em mulheres jovens na pré-menopausa (34,36), enquanto são consideradas infecções complicadas nos homens, nas crianças, nos pacientes com cateter de longa permanência e nas mulheres com infecções repetidas, anomalias urológicas ou doença coexistente (34).

A cistite não complicada é uma infecção limitada à bexiga urinária e continua como um dos motivos mais comuns para o uso de antimicrobianos no ambulatório, sendo manifestada por sintomas relacionados à noctúria, disúria, micção frequente, urgência em urinar, dor supra púbica e hematúria (7,14,37). Já a cistite complicada é uma consequência comum ao uso excessivo de antimicrobianos (7), podendo progredir para uma pielonefrite (14).

A pielonefrite é causada por uma infecção bacteriana nos rins, manifestada por dor lombar, náuseas, vômitos, febre, calafrios, micção dolorosa e anorexia (14,36,37). É frequentemente uma infecção complicada, caracterizada pela invasão de bactérias nos rins através do ureter, podendo se disseminar para o organismo através da corrente sanguínea (36), que requer melhor avaliação diagnóstica e medidas terapêuticas mais severas com hospitalização (7). As complicações associadas à pielonefrite incluem sepse, lesão renal aguda, desenvolvimento de abscesso renal e pielonefrite enfisematosa (14).

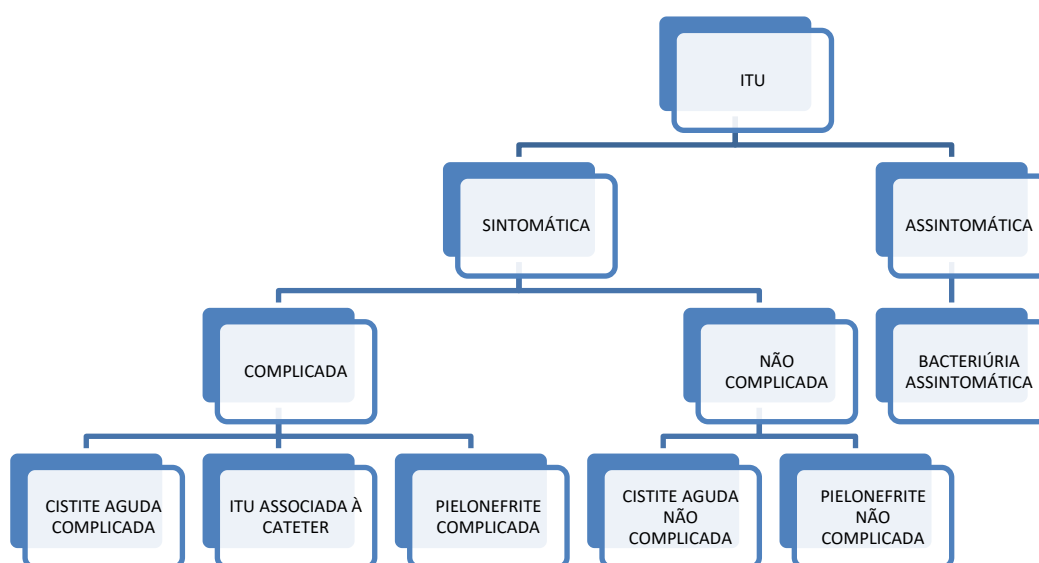
A Bacteriúria Assintomática (BA) é definida como a presença de bactérias na urina, independente de piúria, na ausência de sinais e sintomas atribuíveis à ITU, considerando duas culturas de urina positivas, de amostras consecutivas em

mulheres, apresentando crescimento maior que 100.000 UFC/mL do mesmo agente bacteriano ou em uma única amostra em homens ^(7,14,36,38).

Segundo a Infectious Diseases Society of America (IDSA), BA é um achado comum em muitas populações incluindo mulheres saudáveis, pessoas de ambos o sexo com anormalidades do trato geniturinário ⁽³⁸⁾ e também é extraordinariamente comum em idosos ^(39, 40). A prevalência em indivíduos idosos residentes em casa de repouso é alta, podendo atingir 25% a 50% das mulheres e 15% a 40% dos homens ⁽⁴¹⁾.

Por fim, podem-se classificar as ITU como recorrente. Será considerada infecção urinária recorrente quando o intervalo entre três episódios ou mais de infecções ocorrerem em um período de doze meses, ou dois ou mais infecções dentro de um período de seis meses. Das mulheres acometidas por ITU, 20% a 30% terão recorrência dentro de três meses ⁽¹⁴⁾.

Figura 2 - Classificação das ITU adaptado



Fonte: Adaptado de Kolman, 2019 ⁽¹⁴⁾.

1.4 Diagnóstico e Tratamento

Para o diagnóstico de todas as ITU, a cultura de urina continua considerada como padrão-ouro ^(9,14,42), porém pode ser desnecessária para o diagnóstico em algumas situações. A análise diagnóstica vai depender do tipo de infecção, dos fatores

de risco do paciente e da gravidade da infecção. Existem ainda exames complementares para auxiliar o diagnóstico clínico das ITU tais como os achados laboratoriais do sedimento urinário, a cistoscopia e imagem radiológica como tomografia computadorizada do abdome e pelve ⁽¹⁴⁾.

A urocultura deve ser realizada antes de iniciar o tratamento ⁽³⁴⁾, disponibilizando resultados quantitativos e, tradicionalmente, o diagnóstico é caracterizado pela presença de bactéria na urina através da contagem de iguais ou maiores que 100.000 (10^5) unidades formadoras de colônias por mililitro de urina (UFC/mL) ^(31,34,43), embora esta contagem pode variar até 10.000 (10^4), sendo assim, o diagnóstico de ITU avaliado caso a caso ⁽³⁴⁾. Segundo Konemam ⁽³⁴⁾, a cultura de urina representa o critério mais utilizado para confirmar a necessidade de realizar a identificação do agente etiológico e o estudo do perfil de sensibilidade das bactérias aos antimicrobianos, conhecido como Teste de Susceptibilidade aos Antimicrobianos (TSA).

O principal objetivo do TSA é fornecer resultados precisos da ação antibacteriana de um conjunto de antibióticos disponíveis contra uma bactéria patogênica, de modo a determinar seu perfil de sensibilidade ou antibiograma, prevendo assim a eficácia de determinado fármaco ou esquema de antibióticos, direcionando o tratamento adequado do paciente, prevenindo o fracasso terapêutico ⁽³⁴⁾.

Devido ao elevado número de antimicrobianos dispensados às ITU, é essencial diagnosticar corretamente a infecção, portanto o paciente deve apresentar dois ou mais sintomas e resultado positivo de pelo menos um teste objetivo, a urocultura ou teste de vareta medidora na urina, por exemplo, estes considerados testes preditivos confiáveis ⁽⁹⁾.

Na prática clínica, nos casos de cistite não complicada, o tratamento antibiótico empírico pode ser iniciado sem recorrer a uma cultura com TSA, porém um exame simples de urina (EAS) ou um teste de vareta para esterase leucocitária (EL) pode ser realizado para demonstrar que o processo é inflamatório ^(34,44). Já para os casos de suspeita de cistite complicada e para todos os pacientes com pielonefrite, recomendam-se sempre a realização da urocultura ^(14,34), a fim de minimizar prescrições inadequadas de antibióticos resultando na falha da terapia ⁽⁹⁾.

A BA é considerada um achado que justifica triagem para o tratamento. A dificuldade da diferenciação clínica entre ITU e BA em populações com alta

prevalência de bacteriúrias tem sido cada vez mais reconhecida. Estudos com antimicrobianos pra bacteriúrias em crianças, mulheres saudáveis, idosos, alguns pacientes com diabetes e pacientes com cateteres internos crônicos ou intermitentes sugeriram que o tratamento antimicrobiano não conferiu qualquer benefício, justificando que uma urina estéril não pode ser mantida para essas populações, apesar do uso intenso desses medicamentos ⁽³⁸⁾. Assim, o tratamento de BA é um dos principais contribuintes para o uso indiscriminado de antimicrobianos, desenvolvendo resistência bacteriana ⁽³⁹⁾.

1.5 Principais bactérias causadoras de ITU

A ITU pode ser causada por variadas bactérias, sendo mais comuns as enterobactérias, e destas, a espécie com maior prevalência nos casos é *Escherichia coli* ^(15, 45). Estirpes de *Escherichia coli* uropatogênica (UPEC) estão entre os isolados mais frequentes nas infecções, representando 70-90% na comunidade e 50% envolvendo pacientes hospitalizados ^(19,20,46).

Outras bactérias Gram-negativas são envolvidas também na ITU da comunidade, dentre elas, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter* sp. Dentre as Gram-positivas destacam-se *Enterococcus faecalis* e *Staphylococcus Saprophyticus* ^(43,45,47,48).

Nos pacientes hospitalizados, *E. coli* também predomina, mas outros bacilos Gram-negativos são isolados frequentemente como *Enterobacter* sp., *Serratia* sp., *Proteus* sp., *Klebsiella* sp., *Providencia* sp., *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* sp. Entre as bactérias Gram-positivas hospitalares, destacam-se espécies de *Enterococcus* ^(37,43,48, 49).

E. coli corresponde a um bacilo Gram-negativo, pertencente à Ordem Enterobacterales, que possui mobilidade, anaeróbico facultativo ⁽⁵⁰⁾. Embora a maioria das cepas sejam comensais, que fazem parte da microbiota intestinal e raramente causam doença no intestino ou trato urinário, certas estirpes de *E. coli* são uropatogênicas, a UPEC, e possuem fatores específicos de patogenia. Destacam-se entre os fatores a síntese de citotoxinas, adesinas e sistema de captação de ferro ^(1,51,52).

A etapa inicial para o desenvolvimento da ITU é a adesão da UPEC ao tecido urinário. Dentre as principais adesinas que influenciam no estabelecimento da infecção incluem fimbria I e fimbria P ^(5,52). Além de aderirem ao epitélio, as fimbrias auxiliam na invasão tecidual causando formação de biofilme e indução de citocinas ⁽¹⁹⁾. Outros fatores de virulência incluem flagelo, cápsula lipopolissacarídeo e proteínas de membrana. Hemolisina e sideróforos são fatores de virulência importantes para a persistência da colonização do trato urinário por UPEC, mesmo que a defesa do hospedeiro funcione efetivamente ^(52,53).

1.6 Antimicrobianos

Os antimicrobianos estão entre as mais importantes descobertas da medicina moderna e são medicamentos consumidos tanto na unidade de saúde quanto na comunidade. Eles podem ser classificados pelo grupo químico aos quais pertencem, pelo seu mecanismo de ação e atividades que exercem sobre os microrganismos. De acordo com seu potencial de ação eles podem ser classificados em bacteriostáticos (impedem o crescimento das bactérias) e bactericidas (destroem as bactérias diretamente) ^(34,44). Nos casos da bacteriostase, as defesas do próprio hospedeiro como a produção de anticorpos e fagocitose, normalmente conseguem destruir o microrganismo ⁽⁴⁴⁾.

Os fármacos antimicrobianos têm como alvo as funções essenciais das bactérias e esses mecanismos de ação incluem a inibição da síntese da parede celular, inibição da síntese proteica, inibição da síntese de ácidos nucleicos, danos à membrana plasmática ou inibição da síntese de metabólitos essenciais (Tabela 1) ^(54,44).

De acordo com a capacidade de ação sobre os grupos de bactérias, os antibióticos podem também receber a classificação denominada espectro de ação. Alguns antibióticos possuem um espectro restrito ou estreito de atividade microbiana, contra um pequeno número de bactérias, de mesmas características normalmente. Já os antimicrobianos que afetam uma ampla variedade de bactérias Gram-negativas e Gram-positivas são chamados de antibiótico de amplo espectro ^(44,55).

Tabela 1 - Antimicrobianos agrupados por seus respectivos mecanismos de ação.

INIBIDORES DA SÍNTESE DE PAREDE CELULAR	
BETA-LACTÂMICOS	
Penicilinas	
Penicilina G	Contra bactérias Gram-negativas, injetável
Ampicilina	Amplo espectro
Amoxicilina	Amplo espectro, combinada com inibidor de penicilinase
Oxacilina	Resistente à penicilinase
Cefalosporinas	
1ª Geração: Cefalotina Cefazolina	Nível restrito de atividade, principalmente contra Gram-negativas
2ª Geração: Cefoxitina	Espectro mais amplo contra Gram-negativas
3ª Geração: Ceftazidima	Mais ativa contra bactérias Gram-negativas incluindo <i>Pseudomonas</i> , injetável
4ª Geração: Cefepima	Espectro de ação mais amplo, injetável, contra Gram-negativas
Carbapenêmicos	
Ertapenem Imipenem Meropenem	Espectro de ação muito amplo, tratar bactérias Gram-negativas e Gram-positivas
Monobactâmicos	
Aztreonam	Efetivo contra bactérias Gram-negativas, incluindo <i>Pseudomonas sp.</i>
Antibióticos polipeptídicos	
Bacitracina	Bactérias Gram-positivas; aplicação tópica
Vancomicina	Glicopeptídeo resistente à penicilinase; contra bactérias Gram-positivas
INIBIDORES DA SÍNTESE PROTEICA	
Cloranfenicol	Amplo espectro de ação; potencialmente tóxico
Aminoglicosídeos	
Estreptomicina	Amplo espectro de ação, incluindo micobactérias;
Neomicina	Uso tópico, amplo espectro de ação
Gentamicina Amicacina	Amplo espectro de ação incluindo <i>Pseudomonas sp.</i>
Tetraciclinas	
Tetraciclina Oxitetraciclina Clortetraciclina	Amplo espectro de ação, incluindo Clamídias e Riquetsias
Macrolídeos	
Eritromicina	Alternativa à penicilina
Azitromicina Claritromicina	Semissintéticos; espectro de ação mais amplo e penetração tecidual superior a eritromicina.
Oxazolidinonas	
Linezolida (Zyvox)	Útil principalmente contra bactérias Gram-positivas resistentes à penicilina

Tabela 1 - Antimicrobianos agrupados por seus respectivos mecanismos de ação (Continuação)

Glicilciclinas	
Tigeciclina	Ampla espectro de ação, especialmente contra <i>Staphylococcus aureus</i> resistentes a meticilina (MRSA, de <i>methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i>) e <i>Acinetobacter</i>
DANO À MEMBRANA PLASMÁTICA	
Lipopeptídeos	
Daptomicina	Tratamento de infecções por MRSA
INIBIDORES DA SÍNTESE DE ÁCIDOS NUCLEICOS	
Rifamicinas	
Rifampicina	Inibe a síntese de mRNA; tratamento da tuberculose
Quinolonas e fluoroquinolonas	
Ácido Nalidíxico Norfloxacin Ciprofloxacina Levofloxacina	Inibem a síntese de DNA; amplo espectro de ação; infecções do trato urinário
Gatifloxacina	Quinolonas da geração mais nova; potência aumentada contra bactérias
SINIBIDORES COMPETITIVOS DA SÍNTESE DE METABÓLITOS ESSENCIAIS	
Sulfonamidas	
Trimetoprima-sulfametoxazol	Ampla espectro de ação; combinação muito utilizada

Fonte: TORTORA, FUNK E CASE, 2017, com modificações ⁽⁴⁴⁾.

1.7 Resistência bacteriana aos antimicrobianos

A resistência antimicrobiana ocorre em todas as partes do mundo e atualmente representa um dos maiores desafios da saúde pública ⁽⁵⁶⁾. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a resistência antimicrobiana ameaça a prevenção e o tratamento de infecções bacterianas, pois com o tempo esses antibióticos tornam-se ineficazes, aumentando o risco de disseminação da doença, levando ao agravamento e morte ^(57,58).

O desenvolvimento da resistência antimicrobiana faz parte do processo de sobrevivência das bactérias. Este processo acontece por conta da sua adaptabilidade às mutações do ambiente, apesar das pressões seletivas exercidas pelo uso indiscriminado de antimicrobianos. Além do uso inadequado desses fármacos em

humanos, animais e agriculturas, existem diversos fatores que são responsáveis pela disseminação de Microrganismos Multirresistentes, do inglês *Multidrug-Resistant* (MDR), tanto nas comunidades, quanto em hospitais e incluem a falta de conhecimento e educação envolvendo os médicos que prescrevem antibióticos, a carência de recursos laboratoriais para identificação e detecção da resistência, a venda livre de antibióticos, o deslocamento de pessoas e a aglomeração da população. O problema ainda se agrava pela falta de programas de vigilância apropriados para MDR que são necessários para tomar as medidas corretivas ⁽⁵⁶⁾.

A resistência pode ser classificada como intrínseca ou natural e adquirida. A intrínseca depende das propriedades naturais da bactéria, ou seja, os genes de resistência fazem parte do material genético, sem uma exposição prévia ao antibiótico. A resistência adquirida acontece por mutação dos cromossomos ou por transferência de plasmídeos. Os plasmídeos, elementos extras cromossômicos do ácido desoxirribonucleico (DNA) da bactéria, assim como o cromossomo, carregam informações genéticas sobre resistência antibiótica. É possível transferir resistência também através de pequenos elementos móveis do DNA denominados transposons, que são encontrados tanto nos cromossomos quanto nos plasmídeos, podendo se mover entre eles e mediar resistência única ou múltipla após entrar na célula bacteriana ^(34,56).

Os mecanismos de resistência bacteriana são quatro, podendo ser resumidos em modificação do alvo farmacológico, inativação do fármaco por enzimas, bomba de efluxo e alteração da permeabilidade. A modificação do alvo farmacológico ocorre quando acontece perda da ligação e atividade do fármaco, após mudanças estruturais em seu sítio ativo. Ao produzir enzimas que inativam os antimicrobianos, as bactérias apresentam o mecanismo de resistência denominado inativação enzimática. A bomba de efluxo é um mecanismo onde proteínas de membrana são capazes de expulsar a molécula do fármaco, diminuindo sua concentração dentro da célula bacteriana. Por último, o mecanismo que evita a entrada do fármaco através de modificações nos lipopolissacarídeos da estrutura e na quantidade de porinas existentes na membrana bacteriana é conhecido por alteração de permeabilidade ⁽⁵⁸⁾.

A modificação do sítio alvo de ação de um antibiótico é o principal mecanismo de resistência às fluoroquinolonas, aos macrolídeos e aos betalactâmicos. Vale a pena enfatizar que quase todos os mecanismos de resistência podem ser encontrados na maioria das bactérias e que, em muitos casos vários mecanismos estão presentes em

um único microrganismo ^(34,44).

O tratamento das ITU está se tornando cada vez mais difícil devido ao surgimento dos muitos mecanismos de resistência aos antimicrobianos ⁽⁵⁹⁾. As enzimas denominadas de betalactamase de espectro estendido (ESBL) foram relatadas pela primeira vez em bacilos Gram-negativos na Europa, seguidos de relatos nos EUA, e agora essas enzimas são conhecidas mundialmente. Esses organismos podem se difundir de paciente para paciente através de plasmídeos e a dispersão de clones específicos. ESBL normalmente são contraídos pela transferência de gene e conferem resistência à vareadas classes de antibióticos ⁽⁵⁶⁾.

A disseminação de enterobactérias, incluindo *E. coli* e *Klebsiella pneumoniae* que adquirem resistência mediada por plasmídeos que codificam ESBL representa uma grande preocupação devido esses plasmídeos rapidamente espalharem a resistência às cefalosporinas de terceira geração bem como outros antibióticos ⁽⁵⁹⁾. Além disso, o uso indiscriminado de antibióticos de amplo espectro tem elevado o surgimento de ESBL, tanto em colonização quanto em infecção ⁽⁵⁶⁾.

A etiologia da ITU e resistência antimicrobiana dos uropatógenos modificaram nos últimos anos tanto em ambiente hospitalar como na comunidade. Atualizações sobre a epidemiologia de patógenos resistentes a antibióticos são importantes, pois a disseminação de enterobactérias multirresistente (MDRE) e enterobactérias produtora de carbapenemases (CPE) tornou-se um importante problema de saúde pública em pacientes com infecções do trato urinário. Enterobactérias produtora de carbapenemases (CPE), um tipo de betalactamase segundo a classificação de Bush-Jacoby, são difíceis de tratar devido aos altos níveis de resistência a antibióticos, capazes de quebrar todos os agentes β -lactâmicos, incluindo carbapenêmicos e torná-los ineficazes ^(60,61).

Diante da seriedade desse problema crítico para saúde global, em 27 de fevereiro de 2018, a OMS publicou os “patógenos prioritários” resistentes a antibióticos, e priorizou pesquisas para o desenvolvimento de novos antimicrobianos contra organismos resistentes a antibióticos carbapenêmicos ^(56,62).

De acordo com a Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA- do inglês Diseases Society of America), as bactérias Gram-negativas resistentes aos carbapenêmicos clinicamente importantes incluem as da Ordem Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e a mais recente

Stenotrophomonas maltophilia. Antibióticos como tigeciclina e colistina são a primeira escolha para o tratamento de infecções causadas por esses patógenos, porém há dúvidas sobre sua eficácia, mesmo em combinação com outros agentes. Novas opções de tratamento foram aprovadas recentemente e incluem meropenem-cilastatina-relebactam, ceftazidima-avibactam, ceftolozane-tazobactam, plazomicina, eravaciclina e cefiderocol, além da fosfomicina convertida em uma nova formulação intravenosa. Como os dados sobre a eficácia clínica de tais antimicrobianos parecem mais favoráveis que o antigo tratamento, até que mais opções se tornem disponíveis para as infecções Gram-negativas resistentes aos carbapenêmicos, garantir o uso racional e adequado desses novos fármacos torna-se indispensável ⁽⁶²⁾.

No Brasil, amostras de *E. coli* produtoras de ESBL são amplamente estudadas, especialmente na população adulta, com frequência variável. Em estudo realizado na cidade de Rio Grande/ RS com 134 amostras de *Escherichia coli* isoladas de urina de pacientes usuários de um laboratório do hospital, ESBL foi identificada em 31 amostras de *E. coli*, totalizando 3,2% do total de uroculturas contendo essa bactéria ⁽³²⁾. Em um levantamento recente, de um total de 63 isolados de *E. coli* de pacientes com BA e ITU de hospitais do Rio de Janeiro, os autores observaram frequência de 39,6% de produtoras de ESBL ⁽²²⁾.

Devido a provável consequência negativa da resistência antimicrobiana para tratamentos da BA inadequados, o comitê de diretrizes do IDSA considerou que o tratamento de BA deve ser desencorajado, a menos que haja evidências de benefícios para populações com alta prevalência como idosos por exemplo. Estudos randomizados prospectivos com uso de antimicrobianos e placebo sugeriram que o tratamento de bacteriúrias não confere nenhum benefício para essas populações ⁽³⁸⁾.

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo geral

Analisar os laudos de uroculturas positivas, verificando as principais bactérias envolvidas e o perfil de resistência a antimicrobianos, em hospital militar do RJ, no período de março de 2018 a março de 2020.

2.2 Objetivos específicos

- a) Determinar os uropatógenos mais prevalentes nas ITU e definir o perfil de suscetibilidade antimicrobiana das espécies encontradas;
- b) Apresentar análise temporal das tendências na resistência de ESBL e Carbapenêmicos;
- c) Sugerir antimicrobianos para a terapia empírica em ITU;
- d) Elaborar documentos que auxiliem os serviços ligados a diagnósticos microbiológicos.
- e) Contribuir para o aprimoramento do conhecimento destas infecções através da educação continuada, favorecendo a melhoria da qualidade dos serviços prestados pela instituição.

3 METODOLOGIA

3.1 Tipo e período do Estudo

Foi realizado um estudo retrospectivo, não intervencional, que comparou as uroculturas realizadas no laboratório do hospital, referente ao período de março de 2018 a março de 2020.

3.2 Local do Estudo

O estudo foi realizado num hospital militar do Rio de Janeiro, que está localizado no Campo dos Afonsos, na cidade do Rio de Janeiro, em funcionamento desde 1933 e integra o Sistema de Saúde da Aeronáutica para o tratamento de diversas doenças de relevância epidemiológica.

A instituição possui uma unidade de atendimento de emergência com oito leitos ativos, uma unidade de atendimento ambulatorial, uma unidade de internação (UI-3) com trinta leitos ativos e uma unidade de terapia intensiva (UTI) com sete leitos. O hospital conta com uma equipe composta por diversas especialidades de saúde como médicos, enfermeiros, farmacêuticos, fisioterapeutas, fonoaudiólogos, nutricionistas e psicólogos.

Para o apoio diagnóstico, o hospital conta com os seguintes serviços: laboratório de análises clínicas, serviço de radiodiagnóstico com tomografia computadorizada, serviço de endoscopia digestiva, ultrassom e radiologia. As especialidades médicas existentes são ortopedia, otorrinolaringologia, cirurgia geral, clínica médica, pediatria, dermatologia, infectologia, oftalmologia, ginecologia, endocrinologia e cardiologia.

O hospital militar apresenta uma Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) composta por uma médica infectologista, uma farmacêutica hospitalar, uma

enfermeira e uma técnica de enfermagem, cuja atuação de vigilância epidemiológica é baseada nas Portarias de Nº 196/83, 930/92 e 2.616/98, do Ministério da Saúde (MS), realizando práticas e medidas de prevenção e controle das infecções hospitalares.

Dentre as práticas e medidas de prevenção, compreende o controle da colonização por microrganismos multirresistentes isolados de pacientes internados, através da coleta semanal de swabs de vigilância; controle dos acidentes com material biológico; medidas de isolamento e precauções para evitar a disseminação de agentes presentes nas infecções em curso no hospital; elaboração de relatórios periódicos informando, ao diretor e às chefias de todos os setores do hospital, a situação de controle das infecções hospitalares. Em relação ao atendimento, a atuação da CCIH está relacionada às medidas de biossegurança; treinamentos com a equipe de funcionários e profissionais, com vistas a obter capacitação adequada; participação na elaboração de protocolos clínicos para tratamento das diversas infecções e, recentemente, em cooperação com o serviço de farmácia, participa da rotina de monitoramento do uso de antimicrobianos no hospital.

3.3 População de Estudo

Foram avaliados laudos de todas as culturas de urina positivas, resultantes de testes microbiológicos de pacientes tanto de procedência ambulatorial como internados no hospital militar. Foram registradas, em todos os casos, as variáveis demográficas procedência, sexo, idade, origem e tipo da amostra, ano de coleta das amostras, assim como agente etiológico, sensibilidade e resistência aos antimicrobianos.

3.4 Critérios para Inclusão e Exclusão

Foram incluídos no estudo os laudos de indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos, de ambos os sexos, atendidos no ambulatório ou que estiveram internados no hospital, com infecção do trato urinário definida por urocultura positiva. São consideradas as amostras de urina de jato médio colhida espontaneamente ou por cateterismo vesical, sendo consideradas positivas as uroculturas que apresentaram crescimento bacteriano igual ou superior a 100.000 unidades formadoras de colônia por mililitro de urina (UFC/mL). No caso da verificação de sensibilidade intermediária a qualquer antimicrobiano foi considerado como resistente.

O critério utilizado para definição de bacteriúrias (colonização) ou verdadeira infecção do trato urinário (ITU) foi o estabelecido na solicitação do exame. O critério de classificação como bactéria produtora de beta-lactamase foi estabelecido pela resistência às cefalosporinas de 3ª ou 4ª geração e o critério para estabelecer resistência à carbapenêmico foi dado pela resistência a qualquer carbapenêmico testado.

Foram excluídos os laudos de pacientes menores de 18 anos e os exames em duplicata, ou seja, exames do mesmo paciente com o mesmo agente etiológico isolado e apresentando o mesmo perfil de sensibilidade. Todas as amostras com crescimento de mais de um microrganismo diferentes foram excluídas da análise, de igual modo, microrganismos contaminantes que cresceram nas culturas também foram excluídos.

3.5 Procedimentos Microbiológicos

Os procedimentos microbiológicos foram realizados pela equipe do laboratório de análises clínicas do hospital, setor de bacteriologia, durante o período determinado.

3.5.1 Coleta de amostra

As amostras de urina foram provenientes de pacientes ambulatoriais e/ou internados no hospital militar - RJ. A coleta foi realizada das diversas clínicas do

hospital, no caso dos pacientes internados ou no caso dos pacientes ambulatoriais, em seu domicílio, de acordo com os cuidados de antisepsia recomendados pelo laboratório do hospital. Logo após a colheita, o material foi enviado imediatamente ao Laboratório de Análises Clínicas do hospital, setor de bacteriologia, para o processamento.

3.5.2 Urocultura

Após a coleta de maneira asséptica, de jato médio de urina colhida espontaneamente ou através de cateterismo vesical, o processamento da amostra não ultrapassou duas horas, sendo homogeneizada e em seguida, por meio da alça calibrada de 0,001 ml (1/1000/1µL) foi semeada em meios de cultura comumente utilizados na rotina da bacteriologia.

A semeadura da urina foi realizada por técnica quantitativa, por estriamento com alça descartável, em placas de Petri contendo meio de cultura Ágar CLED (Meio Deficiente em Cistina, Lisina e Eletrólitos), que permite o crescimento de todos os uropatógenos e Ágar EMB (Eosina Azul de Metileno), meio seletivo para bactérias Gram-negativas entéricas. Após, as placas foram incubadas na estufa bacteriológica por 24 horas a 36-37°C, examinadas e quantificadas para a identificação do microrganismo presente. Foram incubadas por mais 24 horas as amostras que não apresentavam crescimento nas primeiras 24hs, totalizando 48 horas antes de serem consideradas negativas.

As uroculturas que apresentavam crescimento de colônias com contagem de ≥ 100 mil unidades formadoras de colônias (UFC) por ml de urina, após incubação, foram consideradas positivas ⁽³⁴⁾ e selecionadas para identificação e realização do teste de susceptibilidade aos antimicrobianos, utilizando o sistema automatizado Macroscan- Walk Away® Plus SL (BECKMAN COULTER), considerando apenas os isolados Gram-negativos, os mais frequentes, utilizando os painéis NC66, específico para este grupo de bactérias.

3.5.3 Teste de Susceptibilidade aos Antibióticos (TSA)

O teste de sensibilidade foi realizado para vinte e cinco antimicrobianos, através do sistema automatizado Macroscan - Walk Away® Plus SL (BECKMAN COULTER), pelo método de microdiluição em placa, utilizando o painel NC66 para bactérias Gram-negativas, seguindo os critérios de padronização do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ⁽⁶³⁾, as cepas foram classificadas como resistente e sensível.

Foram utilizadas técnicas como preparação do inóculo e preparação dos painéis para a realização do teste de susceptibilidade aos antimicrobianos.

Para os microrganismos Gram-negativos, foram considerados os antibióticos: Ácido Nalidíxico (NAL), Amicacina (AMI), Amoxicilina/K Clavulanato (AMC), Ampicilina (AMP), Ampicilina/Sulbactam (ASB), Aztreonam (AZT), Cefalotina (CFL), Cefepima (CPE), Cefotaxima (CTX), Cefoxitina (CFO), Ceftazidima (CAZ), Cefuroxima (CXM), Ciprofloxacina (CIP), Ertapenem (ERT), Fosfomicina (FOS), Gentamicina (GEN), Imipenem (IPM), Levofloxacina (LVX), Norfloxacina (NOR), Meropenem (MER), Nitrofurantoína (NIT), Piperacilina/Tazobactam (PPT), Tigeciclina (TIG), Tobramicina (TOB), Trimetoprima/Sulfametoxazol (SXT).

3.5.4 Controle de Qualidade

O controle de qualidade da avaliação do teste de susceptibilidade aos antimicrobianos e da identificação bacteriana foi realizado com as seguintes cepas: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *E. coli* ATCC 25922, *E. coli* ESBL ATCC 35218, semanalmente, seguindo os mesmos critérios utilizados para os testes dos pacientes, utilizando o mesmo lote e tipo de painel e seguindo, em todas as etapas, a padronização estabelecida pelo CLSI ⁽⁶³⁾.

3.6 Coleta de Dados

O laudo de urocultura é composto pelos seguintes dados: nome, idade e sexo do paciente, procedência, data de cadastro, recebimento da amostra, material, microrganismo isolado, antimicrobianos sensíveis e resistentes.

O hospital militar realiza o armazenamento dos resultados de exames no Sistema Informatizado Laboratorial (SIL) Complab®, desenvolvido pelo Centro de Computação da Aeronáutica.

O presente estudo foi realizado a partir da consulta nos bancos de dados do sistema digital do SIL, com levantamento das análises de uroculturas positivas, processadas no período de março de 2018 a março de 2020, enfatizando os uropatógenos mais prevalentes identificados, o perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos, as frequências das variáveis demográficas como sexo, idade, origem da amostra - comunitária/hospitalar, tipo de amostra - ITU/ bacteriúria e ano de coleta das amostras desses pacientes. Todos esses dados foram transferidos para uma tabela elaborada no software Microsoft Excel 2010®.

3.7 Análise Estatística

Para analisar os perfis de sensibilidade aos antimicrobianos e as tendências temporais, os dados demográficos e de resistência aos antimicrobianos das uroculturas foram registrados em uma planilha de Excel (Microsoft Excel 2010®) e na visualização/graficação foi usado o programa Qlik Sense ® (Qlik Tech International AB, Pensilvânia USA 1993-2020).

Foi realizada a análise das frequências das variáveis demográficas e foi realizada uma análise bivariada pelo tipo de amostra (ITU ou bacteriúrias). Nas análises estatísticas foi usado o programa STATA versão 14 (StataCorp.2015. Stata Statistical Software: Release 14. College Station, TX; StataCorp LP). A comparação das variáveis nos grupos foi realizada pelo teste de Qui-quadrado e/ou teste de Fisher

para variáveis com valores menores que cinco. Foram consideradas proporções significativas estatisticamente aquelas com $p \leq 0,05$.

3.8 Considerações éticas

O projeto deste estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto – HUPE, Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ, pelo parecer consubstanciado 3.963.096, em 09/04/2020 (Anexo I). Foram obedecidos todos os princípios éticos conforme a Resolução 466/12, do Conselho Nacional de Saúde.

4 RESULTADOS

No total, foram analisados 4.809 laudos de uroculturas do período do estudo. A incidência de uroculturas positivas foi de 17,1% (n=825), sendo que destas, 70,5% (n=582) representam infecções do trato urinário (ITU) e 29,5% (n=243) representam bacteriúrias. A maioria das amostras consideradas positivas foi de origem comunitária 77,5% (n=639) e de origem hospitalar 22,5% (n=186), sendo que também a maioria foi de pacientes de sexo feminino 78,8% (n=650).

Uma análise comparativa das características demográficas dos pacientes com bacteriúrias e ITU é apresentada na Tabela 2.

Tabela 2 - Características demográficas de pacientes com uroculturas positivas no período de março de 2018 a março de 2020

Características Demográficas	Total	(%)	Bacteriúria (%)	ITU (%)	p-Valor
Amostras com Crescimento positivo	825	100	243 (29,45)	582 (70,55)	≤ 0,05
Sexo					
Feminino	650	78,79	202 (24,48)	448 (54,3)	≤ 0,05
Masculino	175	21,21	41 (4,97)	134 (16,24)	≤ 0,05
Origem					
Comunitária	639	77,45	231 (28)	408 (49,45)	≤ 0,05
Hospitalar	186	22,55	12 (1,45)	174 (21,09)	≤ 0,05
Idade	825	100	64,4 (±1,2)	69,2 (±0,7)	0,6
Agentes Etiológicos					
<i>Acinetobacter spp</i> MS	5	0,61	2 (0,24)	3 (0,36)	0,4
<i>Acinetobacter spp</i> RC	10	1,21	0 (0)	10 (1,21)	≤ 0,05
<i>Staphylococcus coagulase negativos oxaR</i>	11	1,33	7 (0,85)	4 (0,48)	0,3
<i>Staphylococcus coagulase negativos oxaS</i>	6	0,73	4 (0,48)	2 (0,24)	0,3
<i>Enterobactérias</i> ESBL +	94	11,39	22 (2,67)	72 (8,73)	0,06
<i>Enterobactérias</i> MS	551	66,79	167 (20,24)	384 (46,55)	0,6
<i>Enterobactérias</i> RC	56	6,79	9 (1,09)	47 (5,7)	≤ 0,05
<i>Enterococcus sp</i> ampS	22	2,67	13 (1,58)	9 (1,09)	≤ 0,05
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina	2	0,24	1 (0,12)	1 (0,12)	0,7
<i>Staphylococcus aureus</i> sensível a meticilina	9	1,09	3 (0,36)	6 (0,73)	0,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ESBL +	6	0,73	0 (0)	6 (0,73)	0,06
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MS	28	3,39	6 (0,73)	22 (2,67)	0,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> RC	16	1,94	2 (0,24)	14 (1,7)	≤ 0,05
<i>Streptococcus sp</i>	9	1,09	7 (0,85)	2 (0,24)	≤ 0,05
Perfil de Resistência de Bacilos Gram Negativos					
ESBL+	100	12,12	22 (2,67)	78 (9,45)	0,1
RC	82	9,94	11 (1,33)	71 (8,61)	≤ 0,01

*Legenda: MS = Multissensível; ESBL+ = Produtora de β -lactamase de espectro estendido; RC = resistente a carbapenêmico.

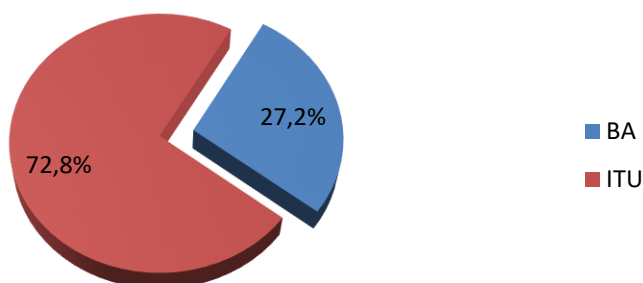
Fonte: A autora 2022.

Na tabela supracitada, observou-se que apesar das enterobactérias serem majoritariamente multissensíveis, encontramos enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos entre os isolados mais frequentes neste estudo, representando na ITU n=47 (57,3%) dos casos e nas bacteriúrias n=9 (10,9%). Como menos frequente, *Pseudomonas aeruginosa* representa n=14 (17,1%) dos isolados de ITU e nas bacteriúrias apresentam n=2 (2,4%). O fenótipo *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos foi observado somente em isolados de ITU, sendo n=10 isolados (12,2%).

Ainda observando a tabela 2 para análise de resistência a carbapenêmicos envolvendo todos os bacilos Gram-negativos (n=82), as amostras de ITU representam a maioria com n=71 casos (86,6%), se comparados aos isolados de bacteriúrias com n=11 (13,4%) casos.

Bactérias Gram-negativas representaram 92,8% (n=766) do total de isolados (n=825), sendo que destas, 72,8% (n=558) representam ITU e 27,2% (n=208) bacteriúrias (Figura 3).

Figura 3 - Distribuição de 766 isolados Gram-negativos no hospital militar, por indicação clínica

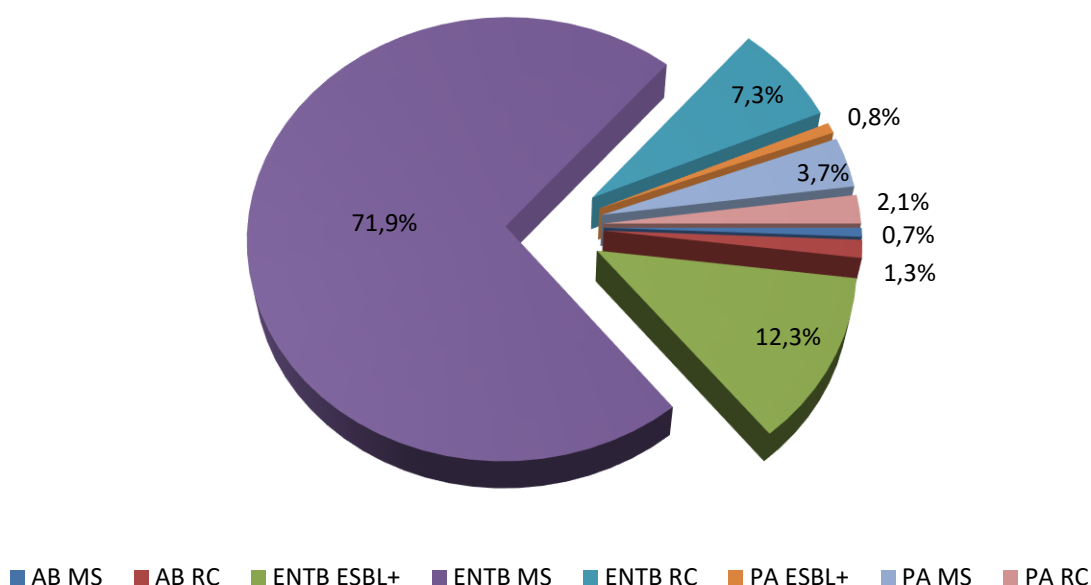


Legenda: BA= Bacteriúria Assintomática; ITU= Infecção do Trato Urinário.

Fonte: A autora, 2022.

Dentre os uropatógenos Gram-negativos isolados (N=766), as enterobactérias foram o grupo bacteriano encontrado com maior frequência (N=701), especialmente o fenótipo enterobactérias sensíveis a múltiplas classes de antimicrobianos (N= 551) (Figura 4).

Figura 4 - Distribuição dos uropatógenos Gram-negativos mais frequentes por fenótipos

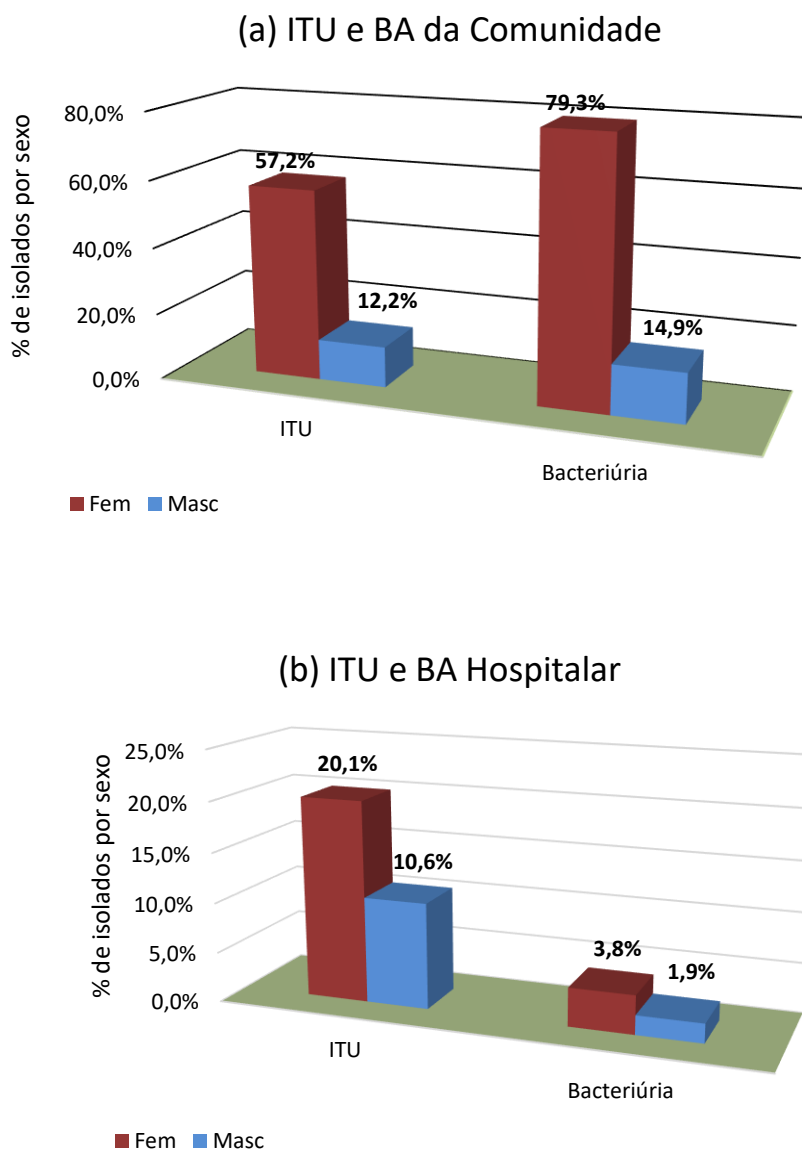


Legenda: ENTB MS = Enterobactérias Multissensível; ENTB ESBL+ = Enterobactéria Produtora de β -lactamase de espectro estendido; ENTB RC = Enterobactéria resistente a carbapenêmico; PA MS=*Pseudomonas aeruginosa* Multissensível; PA RC= *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenêmico; AB RC=*Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmico.

Fonte: A autora, 2022

A figura 5 ainda representa dados do total de uropatógenos Gram-negativos isolados no estudo. Dos 558 episódios de ITU por Gram-negativos, 57,2% (n=387) foram da comunidade e 20,1% (n=171) de procedência hospitalar, na maioria dos casos, 77,2% (n=431), acometendo mulheres. Nos 208 episódios de bacteriúrias por Gram-negativos, 94,2% (n=196) foram de comunidade e 5,8% (n=12) de pacientes hospitalizados, acometendo 83,2% (n=173) pacientes do sexo feminino.

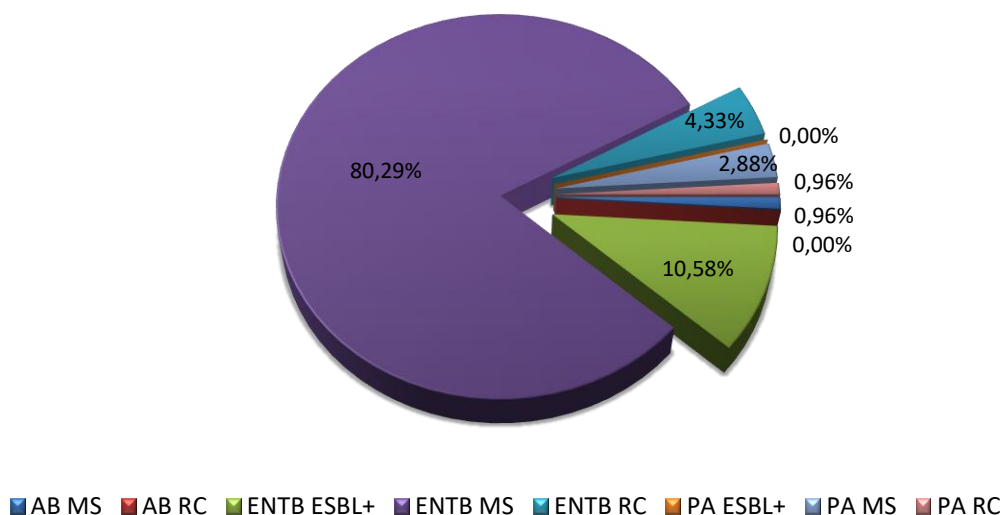
Figura 5 - Comparação da frequência de 766 isolados Gram-negativos por sexo, obtidos para ITU e BA em (a) Comunidade e (b) Hospitalar, referente ao período de março de 2018 a março de 2020



Fonte: A autora, 2022.

Ao analisar a figura 6, do total de 208 casos de bacteriúrias por Gram-negativos, a etiologia apresentou 80,3% (n=167) de casos de enterobactérias multissensíveis, 10,6% (n=22) casos de enterobactérias ESBL positiva, 4,3% (n=9) enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos e 2,9% (n=6) casos de *Pseudomonas aeruginosa* multissensível.

Figura 6 - Distribuição dos fenótipos mais frequentes Gram-negativos nas bacteriúrias do hospital militar

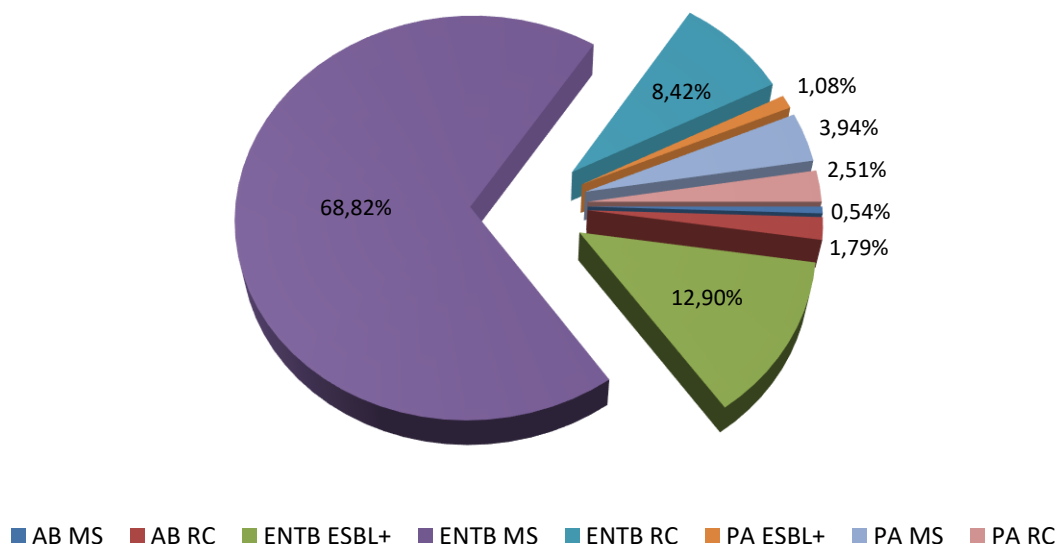


Legenda: ENTB MS = Enterobactérias Multissensíveis; ENTB ESBL+ = Enterobactéria Produtora de β -lactamase de espectro estendido; ENTB RC = Enterobactéria resistente a carbapenêmico; PA MS=*Pseudomonas aeruginosa* Multissensível; AB RC=*Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmico.

Fonte: A autora, 2022.

Nas ITU por Gram-negativos (n=558), 68,8% (n=384) foram enterobactérias multissensíveis, 12,9% (n=72) casos de enterobactérias ESBL positiva, 8,4% (n=47) enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos, 3,9% (n=22) *Pseudomonas aeruginosa* multissensíveis, 2,5% (n=14) casos de *Pseudomonas aeruginosa* resistente aos carbapenêmicos, 1,1% (n=6) casos de *Pseudomonas* ESBL positiva, 1,8% (n=10) de *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenêmicos e 0,5% (n=3) casos de *Acinetobacter baumannii* multissensíveis (Figura 7).

Figura 7 - Distribuição dos fenótipos mais frequentes Gram-negativos na ITU

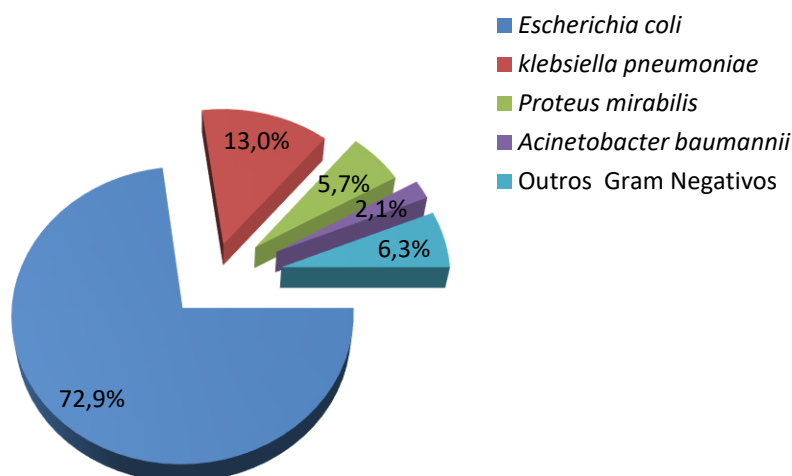


Legenda: ENTB MS = Enterobactérias Multissensível; ENTB ESBL+ = Enterobactéria Produtora de β -lactamase de espectro estendido; ENTB RC = Enterobactéria resistente a carbapenêmico; PA MS=*Pseudomonas aeruginosa* Multissensível; PA RC= *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenêmico; AB RC=*Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmico.

Fonte: A autora, 2022.

A figura 8 mostra que nos uropatógenos Gram-negativos (n=766), as enterobactérias estão entre as mais identificadas, tanto na comunidade quanto no ambiente hospitalar, representando 91,5% (n=701), sendo a *E. coli* o uropatógeno Gram-negativo mais frequente em ambas as procedências e tipo de amostra, representando 72,91% (n=522), seguida de *Klebsiella pneumoniae* 12,99% (n=93) e *Proteus mirabilis* 5,73% (n=41).

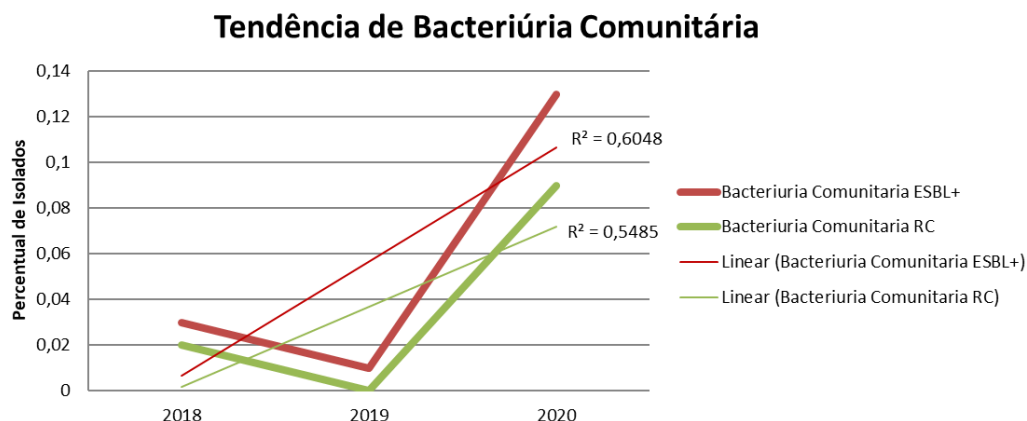
Figura 8 - Frequência de uropatógenos Gram-negativos isolados nas 766 amostras, no hospital militar, referente ao período de março de 2018 a março de 2020



Fonte: A autora, 2022.

Nas amostras de ESBL positivas e amostras de bactérias resistentes aos carbapenêmicos (RC) das bacteriúrias de origem comunitária, observou-se a tendência ao aumento da resistência com o passar do tempo, sendo mais evidente ainda para ESBL positiva, conforme mostra (R^2) (Figura 9). Já para as amostras de bacteriúrias no ambiente hospitalar, observou-se a ausência da resistência para bactérias RC e uma diminuição das ESBL positivas, também de procedência hospitalar. (Figura 10). Esta observação pode ser justificada pelo fechamento de unidades de internação e do centro de terapia intensiva (CTI) do hospital durante o período de 2019-2020 para realização de obras, configurando assim uma limitação do estudo.

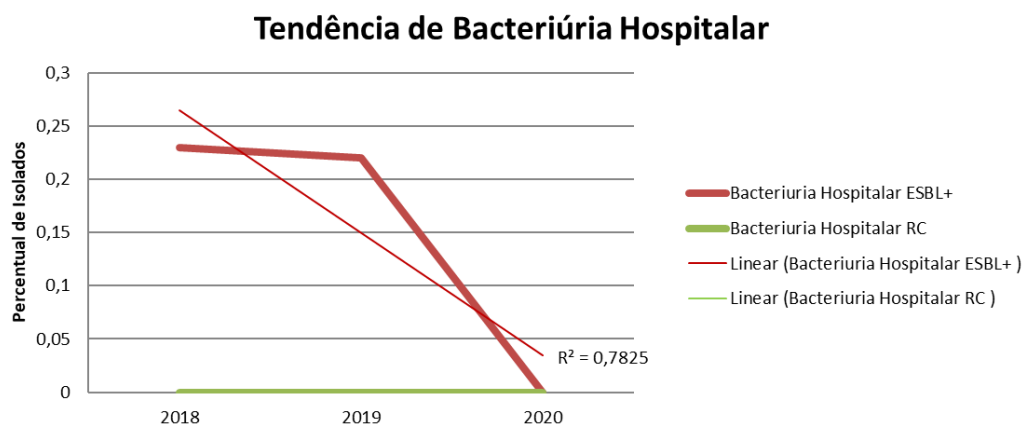
Figura 9 - Análise temporal de tendências na resistência de isolados Gram-negativos em bacteriúrias comunitárias, no hospital militar, no período de março de 2018 a março de 2020



Legenda: ESBL+= Produtora de β -lactamase de espectro estendido; RC= resistente a carbapenêmico.

Fonte: A autora, 2022.

Figura 10 - Análise temporal de tendências na resistência de isolados Gram-negativos em bacteriúrias hospitalares, no hospital militar, no período de março de 2018 a março de 2020



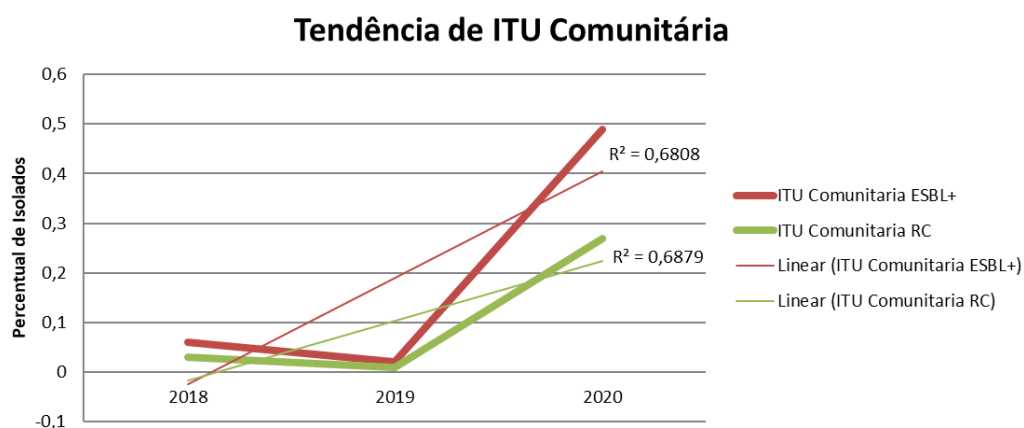
Legenda: ESBL+= Produtora de β -lactamase de espectro estendido; RC= resistente a carbapenêmico.

Fonte: A autora, 2022.

Nas amostras de ESBL positivas e bactérias RC de ITU envolvendo pacientes de comunidade, observou-se tendência do aumento das resistências equivalentes (Figura 11). A mesma tendência de resistência para ambos os fenótipos ESBL positivos e bactérias RC não foram observados para os pacientes de origem hospitalar

(Figura 12). Esta observação pode ser justificada pelo fechamento de unidades de internação e do CTI do hospital durante o período de 2019-2020 para realização de obras, configurando assim uma limitação do estudo.

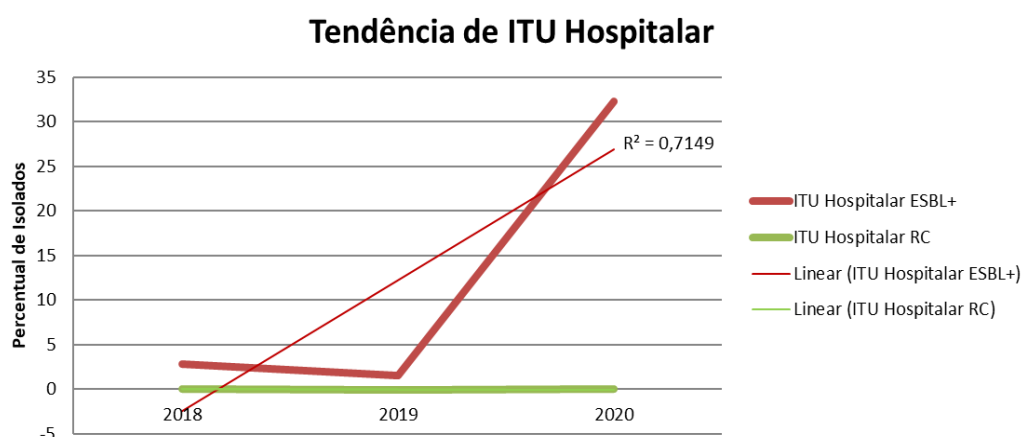
Figura 11 - Análise temporal de tendências na resistência de isolados Gram-negativos em ITU comunitárias, no hospital militar, no período de março de 2018 a março de 2020



Legenda: ESBL+= Produtora de β -lactamase de espectro estendido; ITU= Infecção do trato urinário; RC= resistente a carbapenêmico.

Fonte: A autora, 2022.

Figura 12 - Análise temporal de tendências na resistência de isolados Gram-negativos em ITU hospitalares, no hospital militar, no período de março de 2018 a março de 2020



Legenda: ESBL+= Produtora de β -lactamase de espectro estendido; ITU= Infecção do trato urinário; RC= resistente a carbapenêmico.

Fonte: A autora, 2022.

Neste estudo, foram identificadas bactérias tanto Gram-negativas quanto Gram-positivas. Do total de uropatógenos Gram-negativos (n=766), as

enterobactérias estão entre as mais identificadas, tanto na comunidade quanto no ambiente hospitalar, representando 91,5% (n=701), sendo a *E. coli* o uropatógeno Gram-negativo mais frequente em ambas as procedências e tipo de amostra, representando 72,9% (n=522). Todavia, também foram isolados no estudo bactérias Gram-negativas como *Acinetobacter* sp. e *Pseudomonas aeruginosa*. No que tange o grupo de bactérias Gram-positivas (n= 59), os isolados incluem *Staphylococcus* sp., *Streptococcus* sp. e *Enterococcus* sp. Como *E. coli* foi a enterobactéria mais isolada, encontrada em 522 das uroculturas, os dados apresentados sobre perfil de sensibilidade aos antimicrobianos se referem apenas a ela.

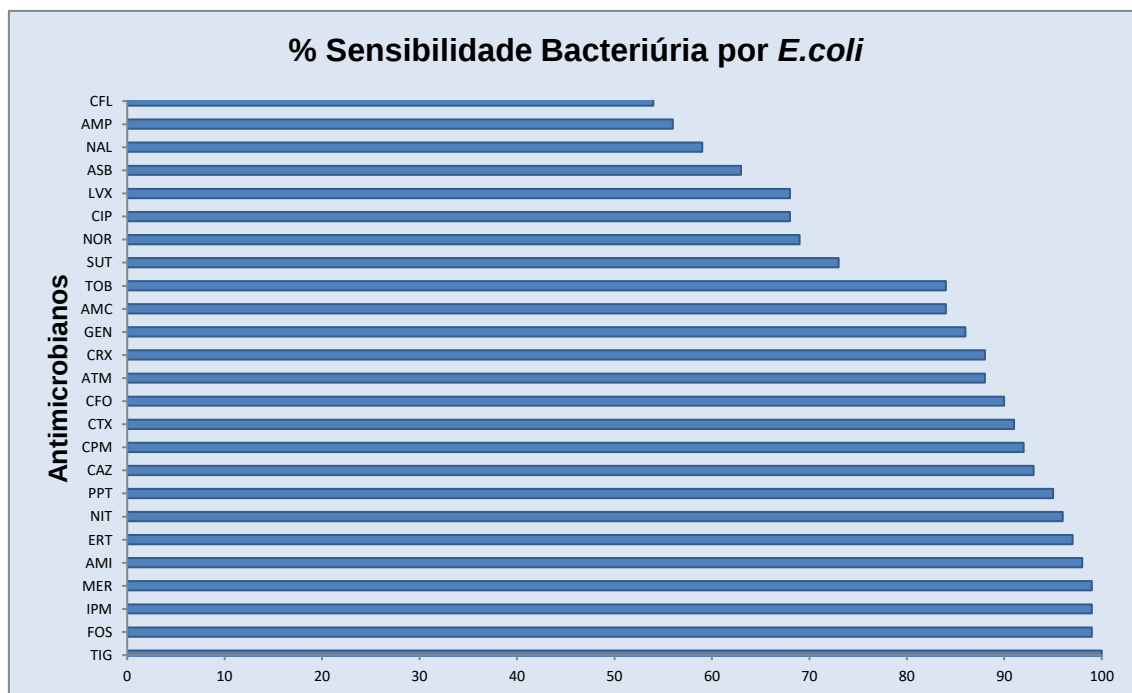
A figura 13 representa o perfil de sensibilidade de *E. coli* frente aos antimicrobianos testados, das amostras de bacteriúrias de ambas as procedências, hospitalar e comunitária. A junção das amostras para análise pode ser justificada pela maioria das bacteriúrias serem comunitárias, não apresentando relevância neste estudo mostrar a diferença entre elas e as bacteriúrias hospitalares. Nota-se que tigeciclina foi um antimicrobiano totalmente eficaz, já que 100% das *E. coli* testadas foram sensíveis a este fármaco.

Para o mesmo perfil de sensibilidade de *E. coli* frente aos antimicrobianos, de bacteriúrias, observa-se que Fosfomicina (99%), Imipenem (99%), Meropenem (99%), Amicacina (98%) e Ertapenem (97%) representam antimicrobianos com elevadas taxas de sensibilidade.

Com relação às fluoroquinolonas testadas, verificou-se que 68% das cepas de *E. coli* em bacteriúrias foram sensíveis a Ciprofloxacino, 68% foram sensíveis a Levofloxacina e 69% foram sensíveis a Norfloxacina.

Ainda analisando a Figura 13, nota-se que o Ácido Nalidíxico (59%), Ampicilina (56%) e Cefalotina (54%) foram os antimicrobianos com menores taxas de sensibilidade, de amostras de bacteriúrias testadas para as cepas de *E. coli*, portanto foram considerados fármacos mais ineficazes.

Figura 13 - O perfil de sensibilidade de *E. coli* frente aos antimicrobianos testados em bacteriúrias de pacientes atendidos e/ou internados no hospital militar



Legenda: NAL=Ácido Nalidíxico; AMI=Amicacina; AMC= Amoxicilina/Clavulanato; ASB= Ampicilina/Sulbactam; AMP=Ampicilina; ATM=Aztreonam; CFL=Cefalotina; CPM=Cefepima; CTX=Cefotaxima; CFO=Cefoxitina; CAZ=Ceftazidima; CRX=Cefuroxima; CIP=Ciprofloxacina; ERT=Ertapenem; FOS=Fosfomicina; GEN=Gentamicina; IPM=Imipenem; LVX=Levofloxacina; MER=Meropenem; NIT=Nitrofurantoína; NOR=Norfloxacina; PPT=Piperacilina/Tazobactam; TIG=Tigeciclina; TOB=Tobramicina; SUT= Trimetoprima/Sulfametoxazol.

Fonte: A autora, 2022

No que tange ao perfil de sensibilidade de *E. coli* frente aos antimicrobianos testados de amostras de ITU, foi possível representar separadamente, por procedência, sendo que envolvendo pacientes da comunidade foi observada na Figura 14. Nota-se que Tigeciclina (100%), Fosfomicina (99%) e Imipenem (99%), representam os antimicrobianos com maiores taxas de sensibilidade, portanto os mais eficazes para as cepas de *E. coli*.

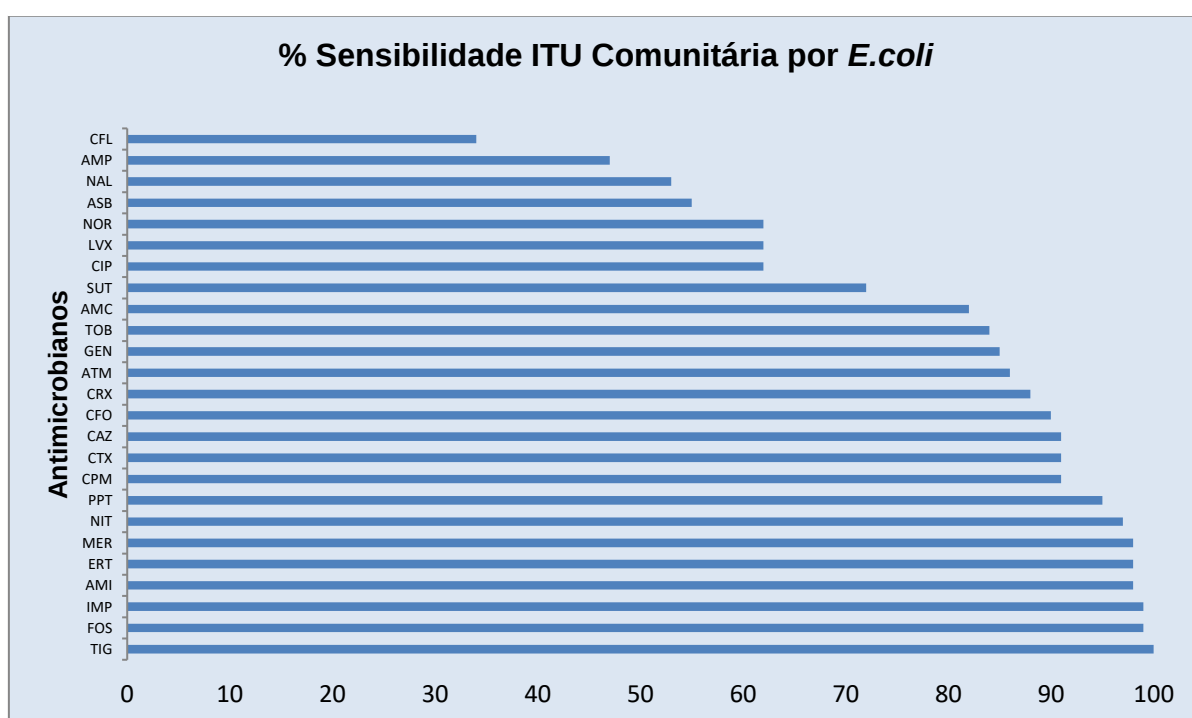
Dentre os antimicrobianos testados para as cepas a *E. coli*, Amicacina (98%), Ertapenem (98%), Meropenem (98%) e Nitrofurantoína (97%) também se mostram muito eficazes, já que um elevado percentual das *E. coli* testadas foram sensíveis. Com relação ao Trimetoprima/Sulfametoxazol, observa-se que 72% das cepas de *E. coli* de ITU comunitária foram sensíveis.

Ainda analisando a figura 14, dentre as fluoroquinolonas testadas, verificou-se que 62% das cepas de *E. coli* nas ITU comunitária foram sensíveis a Ciprofloxacino,

62% foram sensíveis a Levofloxacina e 62% foram sensíveis a Norfloxacina, comprovando uma redução na eficácia destes antimicrobianos.

Observa-se que o Ácido Nalidíxico (53%), Ampicilina (47%) e Cefalotina (34%) representam os antimicrobianos com menores taxas de sensibilidade observadas nestas amostras de ITU comunitárias, frente às *E. coli*, portanto foram considerados fármacos mais ineficazes.

Figura 14 - O perfil de sensibilidade de *E. coli* frente aos antimicrobianos testados em ITU de pacientes comunitários, do hospital militar



Legenda: NAL=Ácido Nalidíxico; AMI=Amicacina; AMC= Amoxicilina/Clavulanato; ASB= Ampicilina/Sulbactam; AMP=Ampicilina; ATM=Aztreonam; CFL=Cefalotina; CPM=Cefepima; CTX=Cefotaxima; CFO=Cefoxitina; CAZ=Ceftazidima; CRX=Cefuroxima; CIP=Ciprofloxacina; ERT=Ertapenem; FOS=Fosfomicina; GEN=Gentamicina; IMP=Imipenem; LVX=Levofloxacina; MER=Meropenem; NIT=Nitrofurantoína; NOR=Norfloxacina; PPT=Piperacilina/Tazobactam; TIG=Tigeciclina; TOB=Tobramicina; SUT= Trimetoprima/Sulfametoxazol

Fonte: A autora, 2022.

Na Figura 15, o perfil de sensibilidade de *E. coli* frente aos antimicrobianos testados em amostras de ITU envolvendo pacientes hospitalizados mostra que Tigeciclina e Fosfomicina foram totalmente eficazes, já que 100% das *E. coli* testadas foram sensíveis a esses fármacos.

Dentre outros antimicrobianos testados frente a isolados de *E. coli*, Amicacina (97,4%), Nitrofurantoína (97,3%), Imipenem (94,7%) e Meropenem (93,3%) também se mostram muito eficazes, já que um elevado percentual das *E. coli* testadas foram

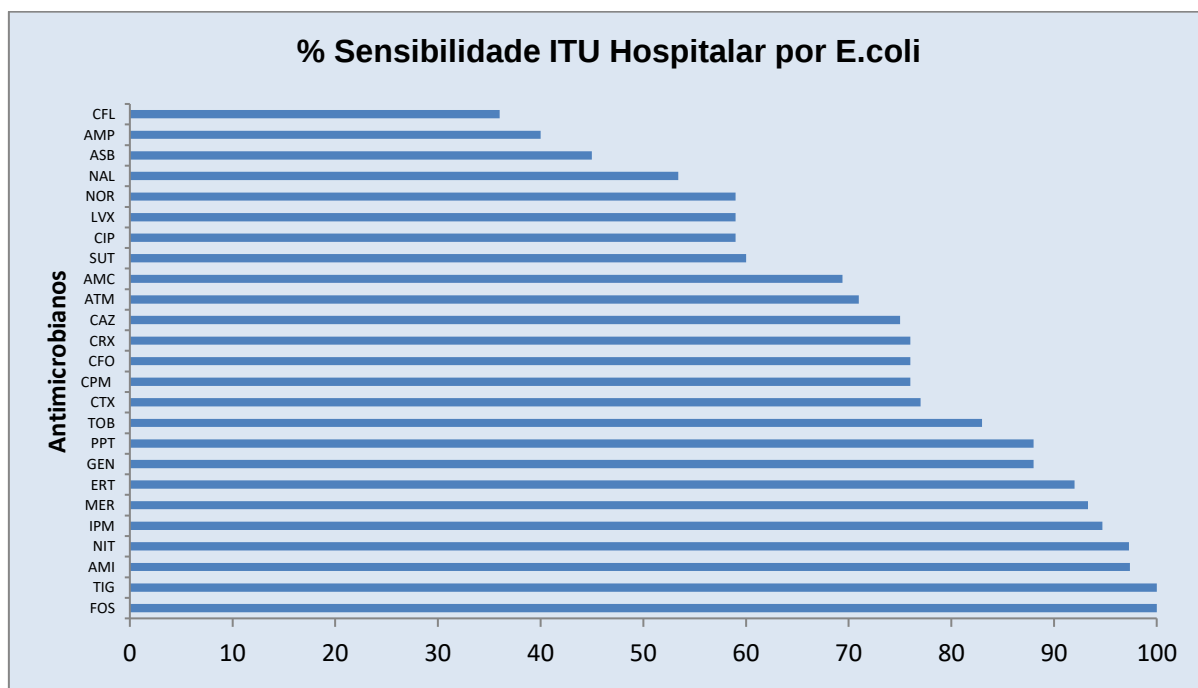
sensíveis. Com relação à Amoxicilina/Clavulanato, observa-se que 69,4% das cepas de *E. coli* de ITU hospitalar foram sensíveis.

Em relação ao fármaco Trimetoprima/Sulfametoxazol, observa-se sensibilidade em 60% das cepas testadas, comprovando uma maior redução ainda na eficácia destes antimicrobianos se comparado com as amostras de ITU comunitária.

Já para as fluoroquinolonas testadas, verificou-se que 59% das cepas de *E. coli* das ITU de procedência hospitalar foram sensíveis a Ciprofloxacino, 59% foram sensíveis a Levofloxacina e 59% sensíveis a Norfloxacina, comprovando uma redução na eficácia destes antimicrobianos se comparado aos demais testados, e mais resistentes se comparado à procedência comunitária.

Em continuação da análise da Figura 15, observa-se que Ácido Nalidíxico (53,4%), Ampicilina/Sulbactam (40%) e Cefalotina (36%) representam os antimicrobianos com menores taxas de sensibilidade observadas em ITU hospitalar, testados para as cepas de *E. coli*, portanto foram considerados fármacos mais ineficazes.

Figura 15 - O perfil de sensibilidade de *E. coli* frente aos antimicrobianos testados em ITU de pacientes internados no hospital



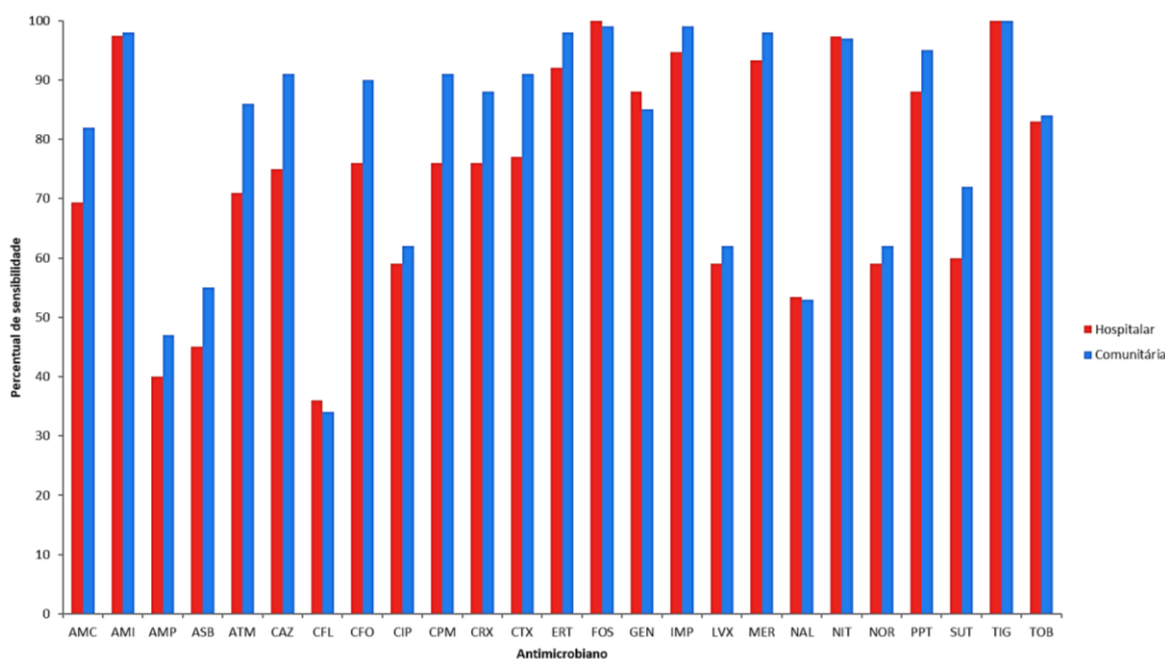
Legenda: NAL=Ácido Nalidíxico; AMI=Amicacina; AMC= Amoxicilina/Clavulanato; ASB= Ampicilina/Sulbactam; AMP=Ampicilina; ATM=Aztreonam; CFL=Cefalotina; CPM=Cefepima; CTX=Cefotaxima; CFO=Cefoxitina; CAZ=Ceftazidima; CRX=Cefuroxima; CIP=Ciprofloxacina; ERT=Ertapenem; FOS=Fosfomicina; GEN=Gentamicina; IPM=Imipenem; LVX=Levofloxacina;

MER=Meropenem; NIT=Nitrofurantoína; NOR=Norfloxacin; PPT=Piperacilina/Tazobactam; TIG=Tigeciclina; TOB=Tobramicina; SUT= Trimetoprima/Sulfametoxazol

Fonte: A autora, 2022.

Por fim das análises de resultados para ITU, a Figura 16 traz uma melhor visualização do perfil de sensibilidade dos antimicrobianos testados frente aos isolados de *E. coli*, no tocante à junção de amostras comunitárias e hospitalares. A comparação dos resultados evidência que para a maioria dos fármacos testados existe uma diminuição na eficácia do tratamento em casos de ITU nosocomiais.

Figura 16 - Perfil de sensibilidade de *E. coli* frente aos antimicrobianos testados em ITU Comunitária e Hospitalar



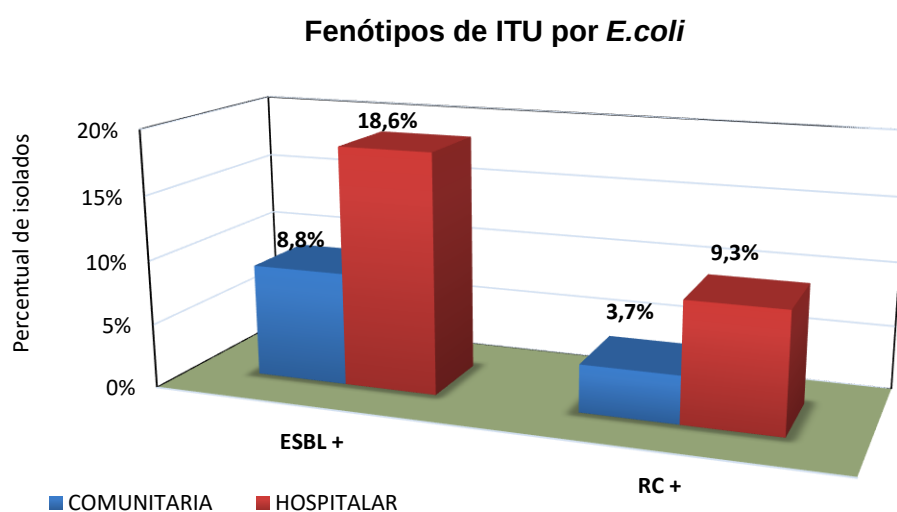
Legenda: NAL=Ácido Nalidíxico; AMI=Amicacina; AMC= Amoxicilina/Clavulanato; ASB= Ampicilina/Sulbactam; AMP=Ampicilina; ATM=Aztreonam; CFL=Cefalotina; CPM=Cefepima; CTX=Cefotaxima; CFO=Cefoxitina; CAZ=Ceftazidima; CRX=Cefuroxima; CIP=Ciprofloxacina; ERT=Ertapenem; FOS=Fosfomicina; GEN=Gentamicina; IMP=Imipenem; LVX=Levofloxacina; MER=Meropenem; NIT=Nitrofurantoína; NOR=Norfloxacin; PPT=Piperacilina/Tazobactam; TIG=Tigeciclina; TOB=Tobramicina; SUT= Trimetoprima/Sulfametoxazol.

Fonte: A autora, 2022

Pode-se considerar a mesma observação supracitada entre os isolados de *E. coli* de ITU hospitalar, onde observou-se mais presente as cepas do fenótipo ESBL

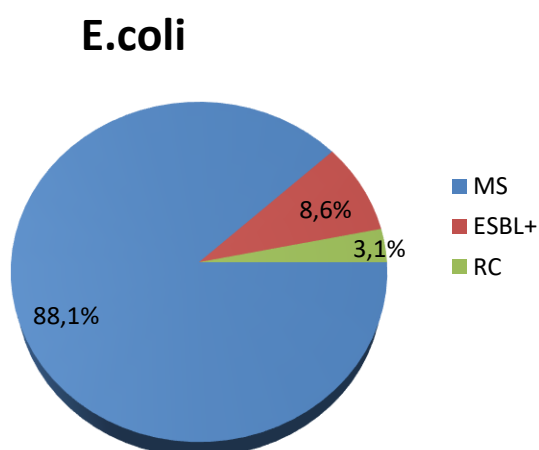
positivo (18,6%) e fenótipo RC (9,3%), sendo assim, elas representam majoritariamente a presença de amostras, se comparado ao fenótipo ESBL positivo (8,8%) e ao fenótipo RC (3,7%) de isolados da comunidade (Figura 17).

Figura 17- Comparação da frequência de fenótipos isolados de *E. coli* obtidos de ITU Comunitária e Hospitalar, referente ao período de março de 2018 a março de 2020



Fonte: A autora, 2022.

Figura 18 - Frequência de fenótipos dos 439 isolados de *E. coli* da comunidade, referente ao período do estudo



Legenda: MS =Multissensível; ESBL+ = Enterobactéria Produtora de β -lactamase de espectro estendido; ENTB RC = Resistente a carbapenêmico

Fonte: A autora, 2022.

5 DISCUSSÃO

Os resultados do estudo mostram elevados índices de ITU entre os pacientes do hospital militar. A maior prevalência de *Escherichia coli* (72,9%) como uropatógeno era esperada neste estudo e relatada em diversos estudos pelo mundo, como o realizado por Chooramani e colaboradores ⁽⁴⁹⁾, na Índia, hospital terciário, realizado com pacientes internados e ambulatoriais, com frequência de 66,1%. Esse resultado corrobora também com estudos brasileiros, como o realizado por Pereira e colegas ⁽⁶⁴⁾, no Paraguai - Paraná, realizado com pacientes da atenção primária, com frequência de 86% e o estudo realizado na cidade de Jaraguá - Santa Catarina, por Machado *et al.* ⁽¹²⁾, realizados com pacientes da comunidade, com frequência de 62,4%.

Os dois uropatógenos Gram-negativos mais prevalentes no estudo foram: *Escherichia coli* (72,9%) seguida de *Klebsiella pneumoniae* (13%) (Figura 8). Pesquisas recentes realizadas por Chibeleian *et al.* ⁽⁶⁵⁾ e Tigabu *et al.* ⁽⁶⁶⁾ mostram também a predominância desses microrganismos nas ITU. No Brasil, o estudo de Pereira *et al* corrobora com os mesmos microrganismos Gram-negativos mais prevalentes encontrados ⁽⁶⁴⁾.

E. coli uropatogênica (UPEC) é a causa mais comum de infecções adquiridas na comunidade, além disso, a principal causa de bacteriúrias assintomática (BA). As *E. coli* produtoras de ESBL, principalmente, são uma preocupação crescente devido as opções limitadas de antibióticos para tratar essas infecções ⁽²²⁾. Em nosso estudo, do total de 522 amostras de *E. coli* isoladas, a maioria era pacientes do sexo feminino (n= 452; 86,6%), da comunidade (n= 439; 84,1%) e com mais de 60 anos de idade (n=349; 66,8%). Dentre as amostras comunitárias n=439, um total de 38; (8,6%) pacientes estavam infectados com *E. coli* produtoras de ESBL (Figura18). Esses resultados estão de acordo com o estudo de Campos *et al.* ⁽²²⁾, realizado com isolados de *E. coli* de diferentes hospitais do Rio de Janeiro. Neste estudo, as ITU são mais frequentemente encontradas em mulheres e idosos, e a idade acima de 60 anos aumentou o risco de desenvolver uma ITU causada por *E. coli* produtora de ESBL.

O tratamento empírico da BA tem sido reconhecido como um importante contribuinte para o uso inadequado de antimicrobianos ⁽³⁸⁾. Isso pode implicar no agravamento da resistência bacteriana devido à seleção de cepas resistentes ^(38,58).

Essa observação confirma que critérios para atribuir diagnóstico de BA ou ITU permanecem problemáticos ^(38,39). No entanto, um baixo perfil de resistência pode ser observado entre os isolados de *E. coli* de amostras de BA, a maioria dos quais são multissensíveis (Figura 13).

É importante salientar que o aumento da resistência bacteriana na comunidade atendida no hospital requer atenção, pois há uma tendência de aumento da resistência nas bacteriúrias e infecções do trato urinário (Figuras 9 e 11). Todavia, as infecções causadas por bactérias resistentes não afetam apenas as opções de tratamento e chances de cura do paciente, elevando as taxas de morbidade e mortalidade, mas também os custos hospitalares relacionados ao cuidado ⁽⁵⁸⁾.

O antimicrobiano Fosfomicina, testado nas amostras de bacteriúrias e ITU frente às *E. coli*, apresentou quase 100% de sensibilidade para amostras da comunidade, considerando assim uma escolha terapêutica local, corroborando com o resultado de Chibeleian *et al.* ⁽⁶⁵⁾ e Rodríguez-Baño *et al.* ⁽⁶¹⁾, que também tiveram a mesma opção de tratamento antimicrobiano para enterobactérias. O estudo brasileiro de Machado *et al.* ⁽³²⁾ obteve o Fosfomicina com a maior taxa de sensibilidade frente aos antibióticos testados, representando 2,5% de resistência. Segundo o *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), Fosfomicina é ativo contra uma ampla gama de patógenos Gram-negativos, em especial *E. coli*, e tem sido usado com sucesso como uma formulação oral para tratamento de ITU. Este fármaco apresenta ampla atividade contra patógenos multirresistentes, incluindo *E. coli* produtora de ESBL ⁽⁶⁷⁾ e felizmente é uma opção de escolha na terapia contra a maioria das resistências aos carbapenêmicos ⁽⁶²⁾.

A taxa de resistência de cepas de *E. coli* urinária a fluoroquinolonas com o tempo está aumentando. Verificou-se que 59% das cepas de *E. coli* nas ITU de procedência hospitalar foram sensíveis a Ciprofloxacino, comprovando uma redução na eficácia deste antimicrobiano se comparado aos demais testados, sendo ainda mais resistentes se comparado às cepas de procedência comunitária, com 62% de sensibilidade. Esses resultados corroboram com o estudo de Fasugba *et al.* ⁽⁶⁸⁾ que também comparou a resistência da *E. coli* comunitária e hospitalar frente ao Ciprofloxacino, observando o mesmo perfil de resultado.

O uso de fluoroquinolonas em inúmeras regiões, inclusive no Brasil, ainda deve ser questionado. Baseado no perfil de resistência da *E. coli* aos antimicrobianos, um esquema adaptado à nossa realidade local de terapia empírica deve ser sugerido.

Nem o Ácido Nalidíxico (53%), Ampicilina (47%), Cefalotina (34%) e Ciprofloxacino (62%) são considerados como proposta de tratamento devido aos índices de resistência observados em amostras de ITU da comunidade, devendo ser recomendados apenas nos casos de cultura positiva para microrganismos sensíveis a esses antimicrobianos. Esses resultados corroboram com o estudo de Correal *et al.* ⁽⁶⁹⁾, realizado num hospital do Rio de Janeiro, que apresentou o seguinte perfil de sensibilidade em pacientes da comunidade: Ácido Nalidíxico (55,7%), Ampicilina (51%), Cefalotina (25,2%) e Ciprofloxacino (27,5%) ⁽⁶⁹⁾. No Macapá, outro estudo corroborou também com taxas de sensibilidade na comunidade: Ácido Nalidíxico (37%), Ampicilina (42,9%) e Ciprofloxacino (29,3%) ⁽⁷⁰⁾.

Por outro lado, o estudo de Correal *et al.* ⁽⁶⁹⁾ apresentou resultados diferentes de Sulfametoxazol/Trimetoprima (39,7%), com percentuais um pouco maiores de resistência, se comparado ao encontrado (72%), considerando desapropriado para escolha terapêutica.

Ao final do ano de 2018, o Ministério da Saúde publicou a Portaria nº 64/2018, porém só entrou em vigor no final de 2019. A medida padronizou a interpretação dos Testes de Sensibilidade aos Antimicrobianos no país ao tornar compulsório o uso das normas do BrCAST- EUCAST em todos os laboratórios clínicos. O BrCAST – ou Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing é um comitê formado pelas sociedades brasileiras de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial, de Análises Clínicas, de Infectologia e de Microbiologia. Este comitê determina e revisa periodicamente pontos de corte para interpretação dos Testes de Sensibilidade aos Antimicrobianos ⁽⁷¹⁾.

O BrCAST é o único comitê Nacional, onde está submetido ao EUCAST– European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, de onde os documentos são originados, traduzidos e complementados com informações do nosso país. Assim, ao final deste processo, são disponibilizados eletronicamente e gratuitamente para todos os laboratórios do Brasil ^(72,73).

Neste estudo, foi encontrada a impossibilidade de interpretar os resultados conforme as diretrizes do BrCAST. No período de realização do estudo, março 2018 a março de 2020, o equipamento utilizado não estava preparado para exibir os valores de Concentração Inibitória Mínima (CIM) de acordo com os pontos de corte do compêndio supracitado. Ou seja, o limiar mínimo de CIM para o equipamento que esteve até há pouco tempo de acordo com as normas do CLSI, era maior do que a

CIM caracterizada como sensível no BrCAST. Um exemplo, o antimicrobiano Amicacina, onde no BrCAST se apresenta na categoria sensível (S) se a CIM for de um valor igual ou menor que 8 mg/L. Entretanto o equipamento no período do estudo somente conseguia apresentar o resultado de menor ou igual a 16 mg/L, tornando impossível categorizar este antimicrobiano de acordo com as regras do BrCAST. Este fato se deve ao período de estudo se iniciar antes do vigor da portaria e terminar durante a fase de transição entre CLSI e BrCAST.

Hoje, o equipamento já é preparado e funciona de acordo com a portaria em vigor, com os pontos de corte em consonância ao BrCAST. Todavia, foi uma limitação do nosso estudo, apesar da tentativa de atualizar as informações do estudo e colocá-lo de acordo com a norma vigente.

É válido mencionar que a ANVISA publicou em maio de 2023 a RDC nº 766/2023, que entrou em vigor em 1º de agosto de 2023. A resolução dispõe sobre requisitos técnico-sanitários para o funcionamento de atividades relacionadas aos Exames de Análises Clínicas, e reforça através do Art.128 que o Serviço que realiza TSA deve seguir a portaria supracitada, de nº 64/2018, do Ministério da Saúde ⁽⁷⁴⁾.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise dos dados coletados neste estudo permite compreender que as Infecções do Trato Urinário acometem principalmente as mulheres idosas (acima de 60 anos) da comunidade.

As enterobactérias multissensíveis foram os agentes de maior prevalência, sendo *Escherichia coli* o agente etiológico frequentemente associado à ocorrência das infecções.

As taxas de resistência de cepas de *E. coli* urinária a fluoroquinolonas vem aumentando com o passar dos anos.

Os antimicrobianos testados Ácido Nalidíxico, Ampicilina e fluoroquinolonas não são considerados como proposta de tratamento na prática clínica devido aos altos índices de resistência observados nas análises.

Fosfomicina apresentou quase 100% de sensibilidade aos uropatógenos em todas as amostras, considerando um fármaco de escolha oral ideal para o tratamento das infecções por *E. coli*, inclusive cepas produtoras de ESBL e contra a maioria das resistências aos carbapenêmicos.

Conseguir discriminar BA e ITU é importante porque foi possível observar o avanço da resistência antimicrobiana, onde os uropatógenos foram resistentes, principalmente à terapia à base de fluoroquinolonas e carbapenêmicos, que são administrados empiricamente em casos de bacteriúria assintomática.

Esse panorama evidencia a atenção da equipe médica quanto à prescrição indiscriminada e exagerada desses fármacos, onde programas locais de gestão de antimicrobianos que visem o uso racional, podem ajudar a minimizar a pressão seletiva sobre eles. Por fim, é importante salientar a necessidade da elaboração de uma rede de informação atualizada, dos dados referentes aos padrões de resistência antimicrobiana local, facilitando a tomada de decisão terapêutica baseada em evidências.

REFERÊNCIAS

1. SINTSOVA, A. *et al.* Genetically diverse uropathogenic *Escherichia coli* adopt a common transcriptional program in patients with UTIs. **Elife**, v. 8, p. 1-26, 2019. Disponível em: <https://elifesciences.org/articles/49748>. Acesso em: 23 dez. 2021.
2. LI, T. *et al.* Efficacy and safety of tailin formulation combined with continuous low-dose antibiotic therapy in patients with recurrent urinary tract infection: A multicenter, randomized, controlled clinical trial. **Front Pharmacol.** v.13, p. 1-9, 2022.
3. AKOACHERE, J.F.T.K. *et al.* Etiologic profile and antimicrobial susceptibility of community-acquired urinary tract infection in two Cameroonian towns. **BMC Research Notes**, v.5, n. 219, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1756-0500-5-219>. Acesso em: 16 out. 2020.
4. MEDINA-POLO, J. *et al.* Infecciones urinarias adquiridas en la comunidad que requieren hospitalización: factores de riesgo, características microbiológicas y resistencia a antibióticos. **Actas Urológicas Españolas**, v.39, n.2, p.104-111, 2015.
5. KHOSHNOOD, S. *et al.* Drug-resistant gram-negative uropathogens: A review. **Biomedicine e Pharmacotherapy**, v.94, p.982-994, 2017.
6. KÖVES, B.; WULLT, B. The Roles of the Host and the Pathogens in Urinary Tract Infections. **European Urology Supplements**, v.15, n.4, p.88-94, 2016.
7. KUMAR, S. *et al.* Urinary tract infections. **Disease-a-Month** v.61, n.2, p. 45-59, 2015.
8. MAZZARIOL, A.; BAZAJ, A. Cornaglia G. Multi-drug-resistant Gram-negative bacteria causing urinary tract infections: a review. **Journal of Chemotherapy**, ed.1, v.29, p.2-9, 2017.
9. WALLER T.A. *et al.* Urinary Tract Infection Antibiotic Resistance in the United States. **Primary Care: Clinics in Office Practice**, ed.3, v.45, p.455-466, 2018.
10. FAZLY BAZZAZ, B.S. *et al.* Deep insights into urinary tract infections and effective natural remedies. **African Journal of Urology**, v.27, n.6, 2021.
11. STEFANIUK, E. *et al.* antibiotic susceptibility of bacterial pathogens responsible for community-acquired urinary tract infections in Poland. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v.35, n.8, p.1363-1369, 2016.
12. MACHADO, A.D. *et al.* Prevalência de infecção urinária em um laboratório de análises clínicas da cidade de Jaraguá do Sul, SC, no ano de 2017. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v.51, n.3, p.213-218, 2019.

13. GUGLIETTA, A. Recurrent urinary tract infections in women: risk factors, etiology, pathogenesis and prophylaxis. **Future Microbiology**, v.12, n.3, p.239–246, 2017.
14. KOLMAN, K.B. Cystitis and Pyelonephritis: Diagnosis, Treatment, and Prevention. **Primary Care: Clinics in Office Practice**, v. 46, Ed. 2, p.191-202, 2019.
15. SAGITA, R.; KURNIAWATI, E. M.; FAIZAH, Z. A. A Systematic Review and Meta-Analysis of Experimental Studies: Can Red Ginger be Used in the Treatment for Women Urinary Tract Infections? **Tropical Journal of Natural Product Research**, v.6, n.9, p.1367-1371, 2022.
16. VAHLENSIECK, W. *et al.* Management of Uncomplicated Recurrent Urinary Tract Infections. **European Urology Supplements**, v.15, n.4, p.95-101, 2016.
17. SANTOS, C.C. *et al.* Prevalência de infecções urinárias e do trato genital em gestantes atendidas em Unidades Básicas de Saúde. **Revista de Ciências Médicas**. v.27, n.3, p.101-113, 2019.
18. JÚNIOR, G.E.S.G. *et al.* Urinary tract infections: frequency and etiology in outpatients. **UNIMONTES CIENTÍFICA**, v.20, n.1, p.2236-5257, 2019.
19. CORTESE, Y.J. *et al.* Review of Catheter-Associated Urinary Tract Infections and In Vitro Urinary Tract Models. **J Healthcare Engineering**, v.14, p.1-16, 2018.
20. RAMÍREZ-CASTILLO, F.Y. *et al.* An evaluation of multidrug-resistant *Escherichia coli* isolates in urinary tract infections from Aguascalientes, Mexico: cross-sectional study. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, v.17, n.34, 2018.
21. ZHANG, Y. *et al.* Murine SIGNR1 (CD209b) Contributes to the Clearance of Uropathogenic *Escherichia coli* During Urinary Tract Infections. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v.9, p.1-14, 2020.
22. CAMPOS, A.C.D.C. *et al.* Resistance and virulence properties of extraintestinal pathogenic *E. coli* causing nosocomial-and community-acquired urinary tract infections in hospitalized patients in Rio de Janeiro, Brazil, 2020.
23. GOMILA, A. *et al.* Predictive factors for multidrug-resistant gram-negative bacteria among hospitalised patients with complicated urinary tract infections. **Antimicrobials Resist Infect Control**, v.7, n.1, p.111, 2018.
24. KRANZ, J. *et al.* The 2017 Update of the German Clinical Guideline on Epidemiology, Diagnostics, Therapy, Prevention, and Management of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Adult Patients: Part 1. **Urol Int**, v.100, n.3, p.263-270, 2018.
25. CANTÓN, R. *et al.* Monitoring the antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms involved in intraabdominal and urinary tract infections recovered during the SMART study (Spain, 2016 and 2017). **Rev Esp Quimioter**, v.32, n.2, p.145-55, 2019.

Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30761824>. Acesso em: 05 jan. 2022.

26. BADER, M.S.*et al.* Treatment of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance and new antimicrobial agents. **Postgraduate Medecine**, v.24, p.1-17, 2019.
27. MAJUMDER, M. *et al.* A Follow up Study of Bacteriology and Antibiotic Sensitivity Pattern of Urinary Tract Infection in a Tertiary Care Hospital in Bangladesh. **Journal of Bacteriology and Parasitology**, v.9, n.1, p.1-5, 2018.
28. KORNFÄLT ISBERG, H. *et al.* Uncomplicated urinary tract infections in Swedish primary care; etiology, resistance and treatment. **BMC Infectious Diseases**, v.19, n.1, p.155, 2019.
29. BARRETO, I.F. *et al.* Perfil de sensibilidade de bactérias isoladas em uroculturas de pacientes atendidos em um hospital localizado no Estado do Paraná. **Cadernos da Escola de Saúde**, v.17, n.2, p.52-60, 2018.
30. PUCA, E. Urinary Tract Infection in Adults. **Clinical Microbiology**, v.3, n.6, p.1-2, 2014.
31. BROOKS, G. F. *et al.* **Microbiologia Médica**. 26 ed. Porto Alegre: Artmed. p.868, 2014.
32. MACHADO, P.A.; WILHELM, E.A; LUCHESE, C. Prevalência de infecções do trato urinário e perfil de susceptibilidade a antimicrobianos de bactérias isoladas. **Disciplinarum Scientia**, v.18, n.2, p. 271-87, 2017.
33. KUMAR, V.; ASTER, J.C.; ABBAS, A.K. **Robbins & Cotran Patologia - Bases Patológicas das Doenças**. 9 ed. Rio de Janeiro: Elsevier.p.1440, 2016.
34. KONEMAN, E.W. *et al.* **Diagnóstico Microbiológico. Texto e Atlas Colorido**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p.143-150, 2018.
35. TANDODGU, Z.; WAGENLEHNER, F.M.E. Global epidemiology of urinary tract infections. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v.29, n.1, p.73-79, 2016.
36. KANG, C.L. *et al.* Clinical Practice Guidelines for the Antibiotic Treatment of Community-Acquired Urinary Tract Infections. **Infect Chemother**, v.50, n.1, p.67, 2018.
37. MCLELLAN, L.K.; HUNSTAD, D.A. Urinary Tract Infection: Pathogenesis and Outlook. **Trends Mol Med**, v.22, n.11, p.946-57, 2016.
38. 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. Disponível em:

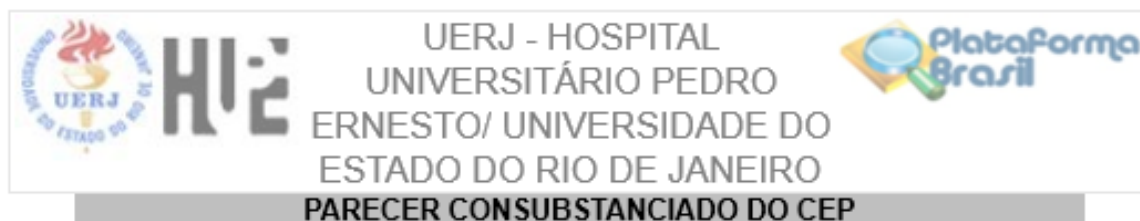
<https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciy1121/5407612>.
Acesso em:19 Mar. 2021.

39. NICOLLE, L. Symptomatic urinary tract infection or asymptomatic bacteriuria? Improving care for the elderly. **Clinical Microbiology and Infection**, v.25, n.7, p.779-781, 2019.
40. AMARSY, R. *et al.* Determination of Escherichia coli phylogroups in elderly patients with urinary tract infection or asymptomatic bacteriuria. **Clinical Microbiology and Infection**, v.25, n.7, p.839-844, 2019.
41. SILVA, G.F. *et al.* Prevalence of urinary tract infection on the elderly assisted by a preventive medical care program on Cascavel / PR. **Journal of Health**, v.2, n.3, p.1-4, 2020.
42. MASAJTIS-ZAGAJEWSKA, A.; MICHAL, N. New markers of urinary tract infection. **Clinical Chimica Acta**, v.471, p.286-291, 2017.
43. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA/ MEDICINA LABORATORIAL (SBPC/ML): **Boas Práticas em Microbiologia Clínica**. São Paulo: Manole. p. 39-51, 2015.
44. TORTORA, G.J.; FUNKE, B.R.; CASE, C.L. **Microbiologia**. 12 ed. Porto Alegre: Artmed. p. 548-564, 2017.
45. OLIVEIRA, S.M.; SANTOS, L. L. G. Urinary tract infection: epidemiological study in laboratorial records. **Journal Health NPEPS**, v.3, n.1, p.198-210, 2018.
46. KATONGOLE, P. *et al.* Biofilm formation, antimicrobial susceptibility, and virulence genes of Uropathogenic Escherichia coli isolated from clinical isolates in Uganda. **BMC Infectious Diseases**, v.20, n.1, p.1-6, 2020.
47. DONKOR, E.S. *et al.* Community acquired urinary tract infections among adults in Accra, Ghana. **Infect Drug Resist**, v.12, p.2059-2067, 2019.
48. RODRIGUES, J.B. F.; BARROSO, P. D. Etiologia e sensibilidade bacteriana em infecções do trato urinário. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**, v.29, n.2, p.123-131, 2011.
49. CHOORAMANI, G.; JAIN, B.; CHAUHAN, P.S. Prevalence and antimicrobial sensitivity pattern of bacteria causing urinary tract infection; study of a tertiary care hospital in North India. **Clinical Epidemiology and Global Health**, v.8, p.890-893, 2020.
50. EBERLY, A. *et al.* Biofilm Formation by Uropathogenic Escherichia coli Is Favored under Oxygen Conditions That Mimic the Bladder Environment. **International Journal of Molecular Sciences**, v.18, n.10, p.2077, 2017.

51. BRONS, J.K. *et al.* Fast identification of *Escherichia coli* in urinary tract infections using a virulence gene-based PCR approach in a novel thermal cycler. **Journal Microbiol Methods**, v.169, n.105799, 2020.
52. SAROWSKA, J. *et al.* Virulence factors, prevalence and potential transmission of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* isolated from different sources: recent reports. **Gut Pathogens**, v.11, n.1, 2019.
53. TERLIZZI, M.E.; GRIBAUDO, G.; MAFFEI, M.E. Uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) Infections: Virulence Factors, Bladder Responses, Antibiotic, and Non-antibiotic Antimicrobial Strategies. **Microbiol Frontal**, v.15, n.8, 2017.
54. GUIMARÃES, D.O.; MOMESSO L. S.; PUPO M.T. Antibióticos: Importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Quim. Nova**, v.33, n.3, p.667-679, 2010.
55. STENEHJEM, E. *et al.* Antibiotic Use in Small Community Hospitals. **Clinical Infectious Diseases**, v.63, n.10, p.1273-1280, 2016.
56. NIZAM DAMANI. **Manual of Infection Prevention and Control**. 4 ed. OXFORD. p.304-333, 2019.
57. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Antimicrobial Resistance**. 2022. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/antimicrobial-resistance>. Acesso em: 10 set. 2022.
58. SILVA, L.O.P. Aspectos gerais da COVID-19 e as possíveis consequências do uso indiscriminado de antimicrobianos durante a pandemia no Brasil. Dissertação (Mestrado em Ciências), Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, 116f., Rio de Janeiro, 2023.
59. FLORES-MIRELES, A.L. *et al.* Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. **Nature Reviews Microbiology** v. 3, n.5, p.269-284, 2015.
60. ESHETIE, S. *et al.* Multidrug resistant and carbapenemase producing Enterobacteriaceae among patients with urinary tract infection at referral Hospital, Northwest Ethiopia. **Antimicrobial Resistance Infection Control** v.4, n.1, p.1-8, 2015.
61. RODRÍGUEZ-BAÑO, J. *et al.* Treatment of infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-, ampC-, and carbapenemase-producing enterobacteriaceae. **Clinical Microbiology Reviews**. v.31, n.2, p.1-42, 2018.
62. DOI, Y. Treatment Options for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections. **Clinical Infectious Diseases**, v.69, n. 7, p.565-75, 2019.

63. CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. **Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing**. CLSI Supplement M100, ed. 30, p. 32-41, 2020.
64. PEREIRA, P.M.B.; SOUZA, S.R.B.; BITENCOURT, R.M. Prevalência e caracterização da infecção do trato urinário inferior em mulheres atendidas na atenção primária de saúde. **Revista Brasileira de Educação e Saúde**, v.9, n.1, p.37-42, 2019.
65. CHIBELEAN, C.B. *et al.* A clinical perspective on the antimicrobial resistance spectrum of uropathogens in a Romanian male population. **Microorganisms**. v.8, n.6, p.1-15, 2020.
66. TIGABU, A. *et al* Prevalence of Asymptomatic Bacteriuria and Antibiotic Susceptibility Patterns of Bacterial Isolates among Cancer Patients and Healthy Blood Donors at the University of Gondar Specialized Hospital. **International Journal of Microbiology**, 2020.
67. LEE, D.S.; LEE, S.J.; CHOE, H.S. Community-Acquired Urinary Tract Infection by *Escherichia coli* in the Era of Antibiotic Resistance. **BioMed Research International**, p.261-214, 2018.
68. FASUGBA, O. *et al.* Ciprofloxacin resistance in community- and hospital-acquired *Escherichia coli* urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **BMC Infectious Diseases**, v.15, n.1, p.545, 2015.
69. CORREAL, J.C.D. *et al.* Trimethoprim-sulfamethoxazole and fluoroquinolones Resistant *Escherichia Coli* in Community-Acquired and Nosocomial Urinary Tract Infections in Rio de Janeiro, Brazil. **Journal of Infectious Diseases and Therapy**, v.2, n.6, p.6-10, 2014.
70. CASTILO, N.C.P. *et al.* Resistência Bacteriana em Uroculturas de Mulheres em Macapá: comparação dos Resultados Ambulatoriais e Hospitalares. **Multidisciplinary Scientific Journal**, v.13, n.10, p.128-165, 2019.
71. BRASIL. **Ministério da Saúde**. Portaria nº 64, de 11 de dezembro. Brasil.; 2018.
72. Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - BrCAST. **Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - BrCAST**. Tabelas de pontos de corte para interpretação de CIM e diâmetros de halos. Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Versão 2.0. 2020.
73. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EuCAST. **European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing**. Area of Technical Uncertainty (ATU) in antimicrobial susceptibility testing. 2019.
74. BRASIL. **Ministério da Saúde**. RESOLUÇÃO-RDC nº 766, de 05 de maio de 2023. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA- Brasil, **Ministério da Saúde**; 2023. Resolução – RDC Nº 766, de 05 de maio de 2023. 05 mai. 2023.

ANEXO A - Parecer Consubstanciado do CEP



DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Infecções urinárias de pacientes atendidos em um hospital militar do Rio de Janeiro, prevalência dos microrganismos e padrões de resistência para a orientação do uso racional dos antibióticos.

Pesquisador: DANIELE CAETANO DOS SANTOS

RODRIGUES Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 30464919.5.0000.5259

Instituição Proponente: COMANDO DA AERONAUTICA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.963.096

Apresentação do Projeto:

Transcrição editada do conteúdo registrado no protocolo e dos arquivos anexados à Plataforma Brasil. A infecção do trato urinário (ITU) é uma patologia bastante comum que acomete o ser humano, figurando como a segunda infecção mais frequente na população em geral. Os microrganismos causadores de ITU variam de acordo com a origem comunitária ou hospitalar, sendo a infecção bacteriana é a mais frequente e uma das principais razões para a prescrição de antimicrobianos. Uma das formas racionais de influenciar positivamente o tratamento e reduzir o grau de incerteza na terapia empírica é o conhecimento da epidemiologia regional e o padrão de suscetibilidade aos agentes antimicrobianos. O objetivo deste estudo será descrever as características epidemiológicas das infecções urinárias de origem comunitária e hospitalar, os principais microrganismos isolados dos ~~urocultivos~~ e os padrões de resistência aos antimicrobianos dos pacientes atendidos num hospital militar do RJ.



Continuação do Parecer: 3.953.095

Objetivo da Pesquisa:

Transcrição editada do conteúdo registrado no protocolo e dos arquivos anexados à Plataforma Brasil.

Objetivo Primário:

Analisar os patógenos envolvidos nas infecções urinárias de pacientes com idade igual ou superior a 18 anos atendidos e/ou internados num hospital militar do RJ, no período de 2017 a 2019.

Objetivo Secundário:

Analisar o perfil de suscetibilidade antimicrobiana das espécies encontradas em ITUs; Determinar a frequência de multirresistência dos microrganismos isolados de pacientes ambulatoriais e internados; Comparar a incidência dos microrganismos nas infecções urinárias comunitárias e hospitalares. Contribuir para o aprimoramento do conhecimento destas infecções, auxiliar na vigilância dos germes multirresistentes e nas orientações aos profissionais de saúde diante de tratamentos empíricos rotineiros.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Prezado pesquisador: Caracteriza-se como risco direto para os participantes da pesquisa a possibilidade de desconforto ou constrangimento no momento do preenchimento dos questionários. Os pesquisadores devem se comprometer a minimizar os riscos ou desconfortos que possam vir a ser causados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Serão avaliados laudos de urocultura positiva resultantes dos testes microbiológicos, da coleta de urina realizada das diversas clínicas do hospital, no caso dos pacientes internadas ou no caso dos pacientes ambulatoriais, em seu domicílio, de acordo com os cuidados de antisepsia recomendados pelo laboratório do HAAF. A pesquisa está bem estruturada e o referencial teórico e metodológico estão explicitados, demonstrando aprofundamento e conhecimento necessários para sua realização. As referências estão adequadas e a pesquisa é exequível.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram avaliadas as informações contidas na Plataforma Brasil e as mesmas se encontram dentro

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo

Bairro: Vila Isabel

CEP: 20.551-030

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2868-8253

E-mail: cep.hupe.interno@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.963.096

Página 02 de

das normas vigentes e sem riscos iminentes aos participantes envolvidos de pesquisa.

Foram analisados os seguintes documentos de apresentação obrigatória:

- 1) Folha de Rosto para pesquisa envolvendo seres humanos: Documento devidamente preenchido, ~~data~~ assinado
- 2) Projeto de Pesquisa: Adequado
- 3) Orçamento financeiro e fontes de financiamento: adequado/apresentado
- 4) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido: Adequado
- 5) Cronograma: Adequado
- 6) Documentos pertinentes à inclusão do HUPE: Adequado
- 7) Currículo do pesquisador principal e demais colaboradores: anexados e conforme as normas.

Os documentos de apresentação obrigatória foram enviados a este Comitê, estando dentro das boas práticas e apresentando todos dados necessários para apreciação ética e tendo sido avaliadas as informações contidas na Plataforma Brasil e as mesmas se encontram dentro das normas vigentes e sem riscos iminentes aos participantes envolvidos de pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto pode ser realizado da forma como está apresentado. Diante do exposto e à luz da Resolução CNS nº466/2012, o projeto pode ser enquadrado na categoria – APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em consonância com a resolução CNS 466/12 e a Norma Operacional CNS 001/13, o CEP recomenda ao Pesquisador: Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e no termo de consentimento livre e esclarecido, para análise das mudanças; Informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa; O Comitê de Ética solicita a V. S^a, que encaminhe relatórios parciais de andamento a cada 06 (seis) Meses da pesquisa e ao término, encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto; Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo

Bairro: Vila Isabel

CEP: 20.551-030

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2868-8253

E-mail: cep.hupe.interno@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.963.096

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1357823.pdf	31/12/2019 02:59:18		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoCEPdaniele.docx	31/12/2019 02:58:07	DANIELE CAETANO DOS SANTOS RODRIGUES	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	19/12/2019 22:52:04	DANIELE CAETANO DOS SANTOS RODRIGUES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 09 de Abril de 2020

Assinado por:
WILLE OIGMAN
 (Coordenador(a))

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo

Bairro: Vila Isabel

CEP: 20.551-030

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2868-8253

E-mail: cep.hupe.interno@gmail.com

ANEXO B - POP 047 - Utilização do Relatório Microbiológico on-line

047	POP 047– Utilização do Relatório Microbiológico on-line		Página 1 / 9	Revisão	Data 30/06/2022
	Nome	Cargo	Assinatura		
ELABORAÇÃO	SO Daniele Caetano	Encarregada da Seção de Microbiologia			
APROVAÇÃO	Cap Cristiane Leal	Chefe da Subdivisão de Análises Clínicas			

Justificativa: Orientações específicas para a utilização do relatório microbiológico via registro eletrônico no sistema de informação, contendo resultados e andamento das análises microbiológicas em nível de pacientes internados, realizadas no âmbito do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital de Aeronáutica dos Afonsos (HAAF).

Campo aplicável: Seção de Microbiologia e destinado aos militares que atuam na Subdivisão de Farmácia, na Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) e equipe médica do HAAF.

1. Considerações gerais:

O aumento da resistência antimicrobiana é uma preocupação mundial, realidade que ameaça a prevenção e tratamento eficaz de um número crescente de infecções, desafiando microbiologistas e especialistas em doenças infecciosas.

Os laboratórios de microbiologia clínica desempenham um papel fundamental na orientação da prescrição de antimicrobianos para o tratamento eficaz, não apenas das infecções invasivas graves dos pacientes internados, como também para uma variedade ampla de infecções que acometem pacientes ambulatoriais.

A liberação rápida dos resultados dos testes de sensibilidade aos antimicrobianos dos pacientes com infecção é considerada de extrema importância, a fim de melhorar os resultados clínicos do tratamento imediato com antibióticos apropriados. Por outro lado, a prescrição de antibióticos inadequados está associada à redução da qualidade da assistência prestada e ao aumento do custo dos serviços de saúde.

O laboratório deve estar em constante contato com a equipe médica e a CCIH do hospital para fornecer dados das análises microbiológicas, permitindo o monitoramento de microrganismos e perfil de resistência aos antimicrobianos. Um relatório restrito e atualizado deve ser introduzido para sempre fornecer a situação epidemiológica local, inclusive das Infecções Relacionadas à Saúde (IRAS).

A falta de suporte do laboratorial é uma fragilidade que prejudica o diagnóstico clínico, o tratamento do paciente e a qualidade dos dados notificados, uma vez que é imprescindível os resultados das análises microbiológicas para a definição epidemiológica de infecções.

047	<i>POP 047– Utilização do Relatório Microbiológico on-line</i>		Página 2 / 9	Revisão	Data 30/06/2022
	Nome	Cargo	Assinatura		
ELABORAÇÃO	SO Daniele Caetano	Encarregada da Seção de Microbiologia			
APROVAÇÃO	Cap Cristiane Leal	Chefe da Subdivisão de Análises Clínicas			

Embora a equipe médica necessite prescrever inicialmente antibióticos de espectro amplo, que possam cobrir todos os tipos de patógenos potenciais, o laboratório capaz tanto de antecipar dados do andamento das análises microbiológicas como acelerar a liberação dos resultados das culturas, facilita o tratamento precoce com um esquema terapêutico ideal, permite monitorar o perfil microbiológico do hospital, a identificação precoce de surtos e o controle de infecção hospitalar.

O relatório microbiológico com acesso em tempo real, além de permitir a escolha adequada da terapia empírica inicial com antimicrobianos, promove o auxílio na detecção de multirresistência, ajuda na implementação de medidas mais eficientes de controle da infecção hospitalar, sobretudo na promoção do uso racional de antimicrobianos, minimizando o aumento de estirpes resistentes.

2. Dados do relatório:

2.1 Dados gerais:

- Requisição
- Nome do paciente
- Sexo
- Data da coleta
- Liberação
- Idade
- Origem
- Material
- Status
- Resultado
- Resistência

2.2 Antimicrobianos testados:

- Ácido Nalidíxico
- Amicacina
- Amoxicilina/Ácido Clavulânico
- Ampicilina + Sulbactam
- Ampicilina
- Anfotericina B

047	<i>POP 047– Utilização do Relatório Microbiológico on-line</i>		Página 3 / 9	Revisão	Data 30/06/2022
	Nome	Cargo	Assinatura		
ELABORAÇÃO	SO Daniele Caetano	Encarregada da Seção de Microbiologia			
APROVAÇÃO	Cap Cristiane Leal	Chefe da Subdivisão de Análises Clínicas			

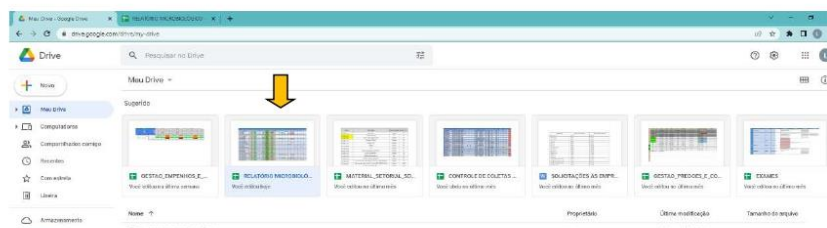
- Aztreonam
- Benzilpenicilina
- Caspofungina
- Cefalexina
- Cefalotina
- Cefepima
- Cefotaxima
- Ceftazidima+Avibatam
- Ceftazidima
- Ceftrazolina
- Ceftolozane+Tazobactam
- Ceftriaxona
- Cefoxitina
- Cefuroxima
- Cefuroxima Acetil
- Ciprofloxacina
- Clindamicina
- Cloranfenicol
- Daptomicina
- Eritromicina
- Ertapenem
- Fluconazol
- Fluocitosina
- Gentamicina
- Imipenem
- Levofloxacina
- Linezolida
- Meropenem
- Micafungina
- Moxifloxacina
- Nitrofurantoina
- Norfloxacina
- Oxacilina
- Piperacilina/Tazobactam
- Rifampicina
- Sulfametoxazol/Trimetropim
- Teicoplanina
- Tetraciclina
- Tigeciclina
- Vancomicina
- Voriconazol

3. Procedimentos adotados:

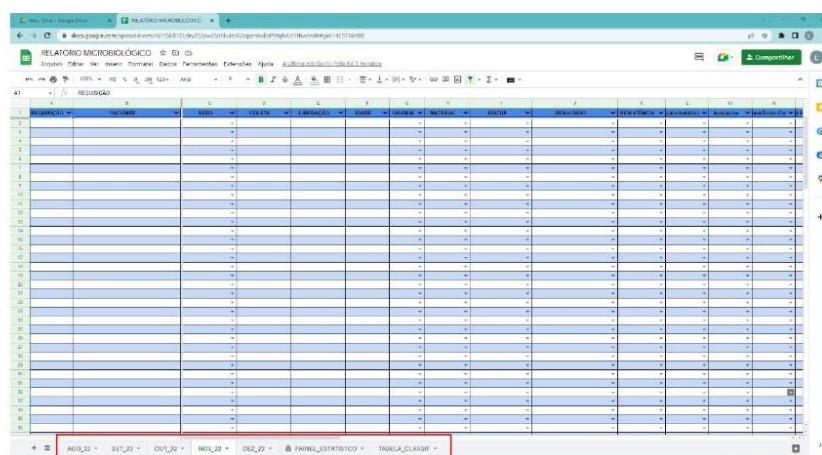
3.1. Preenchimento do relatório

- Os profissionais previamente cadastrados, acessar a plataforma do Google Drive;
- Abrir o documento do Planilhas Google nomeado “RELATÓRIO MICROBIOLÓGICO”;

047	POP 047– Utilização do Relatório Microbiológico on-line		Página 4 / 9	Revisão	Data 30/06/2022
	Nome	Cargo	Assinatura		
ELABORAÇÃO	SO Daniele Caetano	Encarregada da Seção de Microbiologia			
APROVAÇÃO	Cap Cristiane Leal	Chefe da Subdivisão de Análises Clínicas			

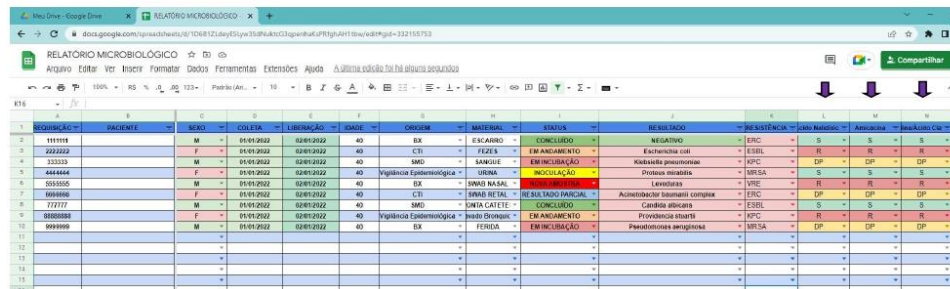


- Para consultar ou editar o relatório, selecionar o mês desejado nas abas localizadas no rodapé do documento;



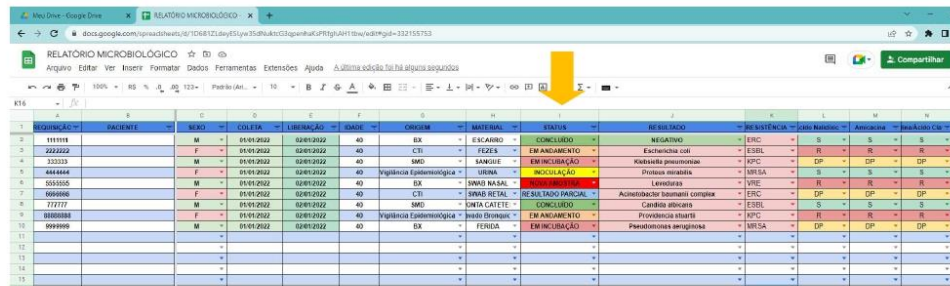
- O relatório deverá ser atualizado diariamente, durante a rotina do setor de microbiologia, seguindo o preenchimento de todos os dados contidos no laudo do paciente;
- Preencher dados dos resultados das culturas, sendo que para nas consideradas positivas, preencher com a identificação do microrganismo e teste de sensibilidade aos antimicrobianos;

047	POP 047– Utilização do Relatório Microbiológico on-line		Página 5 / 9	Revisão	Data 30/06/2022
	Nome	Cargo	Assinatura		
ELABORAÇÃO	SO Daniele Caetano	Encarregada da Seção de Microbiologia			
APROVAÇÃO	Cap Cristiane Leal	Chefe da Subdivisão de Análises Clínicas			



REQUISIÇÃO	PACIENTE	SERO	COLETA	LIBERAÇÃO	IDADE	ORIGEM	MATERIAL	STATUS	RESULTADO	RESISTÊNCIA	Teste Rapido	Associação	Resultado Cap
111111		M	01/01/2022	02/01/2022	40	BX	ESCARRO	CONCLUÍDO	NEGATIVO	ERIC	S	S	S
222222		F	01/01/2022	02/01/2022	40	CTI	FEZES	EM ANDAMENTO	Escherichia coli	ESBL	R	R	R
333333		M	01/01/2022	02/01/2022	40	SND	SANGUE	EM INCUBAÇÃO	Klebsiella pneumoniae	KPC	DP	DP	DP
444444		F	01/01/2022	02/01/2022	40	Vigilância Epidemiológica	URINA	EM INCUBAÇÃO	Proteus mirabilis	MPSA	S	S	S
555555		M	01/01/2022	02/01/2022	40	BX	SWAB NASAL	CONCLUÍDO	Leishmania	VITE	R	R	R
666666		F	01/01/2022	02/01/2022	40	CTI	SWAB RETAL	RESULTADO PARCIAL	Acinetobacter baumannii complex	ERIC	DP	DP	DP
777777		M	01/01/2022	02/01/2022	40	SND	SWAB CATETE	CONCLUÍDO	Candida albicans	ESBL	S	S	S
888888		F	01/01/2022	02/01/2022	40	Vigilância Epidemiológica	SWAB BRONQUI	EM ANDAMENTO	Providencia stuartii	KPC	R	R	R
999999		M	01/01/2022	02/01/2022	40	BX	FERIDA	EM INCUBAÇÃO	Pseudomonas aeruginosa	MPSA	DP	DP	DP

- Ao final da rotina, realizar preenchimento atualizando o “STATUS” de cada material em análise para que seja possível informar o andamento das culturas e/ou um resultado parcial das mesmas.



REQUISIÇÃO	PACIENTE	SERO	COLETA	LIBERAÇÃO	IDADE	ORIGEM	MATERIAL	STATUS	RESULTADO	RESISTÊNCIA	Teste Rapido	Associação	Resultado Cap
111111		M	01/01/2022	02/01/2022	40	BX	ESCARRO	CONCLUÍDO	NEGATIVO	ERIC	S	S	S
222222		F	01/01/2022	02/01/2022	40	CTI	FEZES	EM ANDAMENTO	Escherichia coli	ESBL	R	R	R
333333		M	01/01/2022	02/01/2022	40	SND	SANGUE	EM INCUBAÇÃO	Klebsiella pneumoniae	KPC	DP	DP	DP
444444		F	01/01/2022	02/01/2022	40	Vigilância Epidemiológica	URINA	EM INCUBAÇÃO	Proteus mirabilis	MPSA	S	S	S
555555		M	01/01/2022	02/01/2022	40	BX	SWAB NASAL	CONCLUÍDO	Leishmania	VITE	R	R	R
666666		F	01/01/2022	02/01/2022	40	CTI	SWAB RETAL	RESULTADO PARCIAL	Acinetobacter baumannii complex	ERIC	DP	DP	DP
777777		M	01/01/2022	02/01/2022	40	SND	SWAB CATETE	CONCLUÍDO	Candida albicans	ESBL	S	S	S
888888		F	01/01/2022	02/01/2022	40	Vigilância Epidemiológica	SWAB BRONQUI	EM ANDAMENTO	Providencia stuartii	KPC	R	R	R
999999		M	01/01/2022	02/01/2022	40	BX	FERIDA	EM INCUBAÇÃO	Pseudomonas aeruginosa	MPSA	DP	DP	DP

3.2. Consulta do perfil epidemiológico

- Ao clicar nas abas “PAINEL_ESTATISTICO” e “TABELA CLASSIF”, é possível consultar em tempo real o perfil epidemiológico através de gráficos demonstrativos de dados do último mês, contudo dos demais meses é possível solicitar ao laboratório.

- ✓ A aba “PAINEL_ESTATISTICO” contém os seguintes dados:

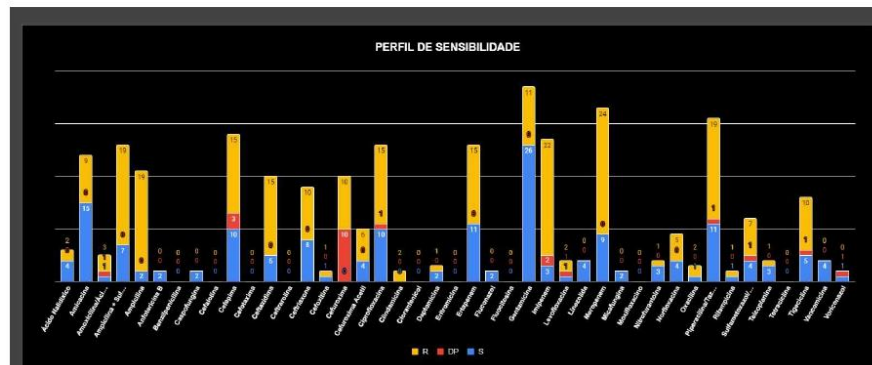
- Distribuição por sexo;
- Distribuição por amostra;
- Distribuição por origem;
- Distribuição por resultado;
- Distribuição por resistência.

047	POP 047– Utilização do Relatório Microbiológico on-line		Página 6 / 9	Revisão	Data 30/06/2022
	Nome	Cargo	Assinatura		
ELABORAÇÃO	SO Daniele Caetano	Encarregada da Seção de Microbiologia			
APROVAÇÃO	Cap Cristiane Leal	Chefe da Subdivisão de Análises Clínicas			



- Dentro da mesma aba é possível traçar em tempo real o perfil de resistência dos microrganismos isolados frente aos antimicrobianos testados.

047	POP 047– Utilização do Relatório Microbiológico on-line		Página 7 / 9	Revisão	Data 30/06/2022
	Nome	Cargo	Assinatura		
ELABORAÇÃO	SO Daniele Caetano	Encarregada da Seção de Microbiologia			
APROVAÇÃO	Cap Cristiane Leal	Chefe da Subdivisão de Análises Clínicas			



✓ A aba “TABELA_CLASSIF” contém os seguintes dados:

- Resultado;
- Material;
- Origem;
- Sexo;
- Total geral.

		ORIGEM	SEXO			Total geral
		BX		CTI		
RESULTADO	MATERIAL	F	M	F	M	
Escherichia coli	SANGUE	1				1
	URINA	3	1	2	1	7
Klebsiella pneumoniae	SANGUE	1				1
	SWAB RETAL	2	2	1		5
	URINA	1				1
NEGATIVO	SANGUE	8	5	4	3	20
	SWAB NASAL	21	5	9	5	40
	SWAB RETAL	6		4	4	14
	URINA	8	4	5	2	19
Pseudomonas aeruginosa	URINA			1		1
Staphylococcus aureus	SWAB NASAL	1				1
Staphylococcus capitis	SANGUE			1		1
Staphylococcus haemolyticus	SANGUE	1				1
Total geral		53	17	27	15	112

047	<i>POP 047– Utilização do Relatório Microbiológico on-line</i>		Página 8 / 9	Revisão	Data 30/06/2022
	Nome	Cargo	Assinatura		
ELABORAÇÃO	SO Daniele Caetano	Encarregada da Seção de Microbiologia			
APROVAÇÃO	Cap Cristiane Leal	Chefe da Subdivisão de Análises Clínicas			

4. Frequência

- Em dias de expediente de rotina no Laboratório Central.

5. Execução

- Graduados e oficial farmacêutico da Seção de Microbiologia.

6. Supervisão das atividades

- Oficial Farmacêutico, Graduados.

7. Referências:

NIZAM DAMANI. **Manual of Infection Prevention and Control**. 4^a.ed. 304–333 p., 2019.

KONEMAN, E.W. *et al.* **Diagnóstico Microbiológico. Texto e Atlas Colorido**. Vol. 5^a edição, Guanabara Koogan. 143–150 p. 2018.

CANTÓN, R. *et al.* Monitoring the antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms involved in intraabdominal and urinary tract infections recovered during the SMART study (Spain, 2016 and 2017). **Rev Esp Quimioter**, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Antimicrobial Resistance**. Geneva: WHO; 2021. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/antimicrobial-resistance>. Acesso em 20/04/2022.

047	<i>POP 047– Utilização do Relatório Microbiológico on-line</i>		Página 9 / 9	Revisão	Data 30/06/2022
	Nome	Cargo	Assinatura		
ELABORAÇÃO	SO Daniele Caetano	Encarregada da Seção de Microbiologia			
APROVAÇÃO	Cap Cristiane Leal	Chefe da Subdivisão de Análises Clínicas			

8. Histórico de Revisões

Data	Revisão	Elaboração	Item	Descrição
20/06/2022	N/A	SO Daniele Caetano	-	Elaboração inicial.
22/06/2023	SO Daniele Caetano			Sem alteração

ANEXO C - Artigo Publicado**Implicações do uso empírico de antimicrobianos frente a resistência de uropatógenos encontrados em um hospital militar do Rio de Janeiro****Implications of the empirical use of antimicrobials against uropathogens resistance found in a military hospital in Rio de Janeiro**

DOI:10.34119/bjhrv6n4-072

Recebimento dos originais: 13/06/2023

Aceitação para publicação: 13/07/2023

Daniele Caetano dos Santos Rodrigues

Mestranda em Saúde

Instituição: Hospital de Aeronáutica dos Afonsos (HAAF)

Endereço: Avenida Marechal Fontenele, 1628, Campo dos Afonsos, CEP: 21740-000 E-mail: danicaet100@gmail.com

Robson Carvalho de Abreu Rodrigues

Especialista em Engenharia de Software Instituição: Hospital de Aeronáutica dos Afonsos (HAAF)

Endereço: Avenida Marechal Fontenele, 1628, Campo dos Afonsos, CEP: 21740-000 E-mail: robsoncarodrigues@gmail.com

Julio César Delgado Correal

Doutor em Ciências Médicas

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ)

Endereço: Av. Prof. Manuel de Abreu, 444, 2º andar, CEP: 20550-170
E-mail: jucedelco@hotmail.com

Jaime Antonio Abrantes

Doutor em Ciências

Instituição: Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)

Endereço: Av. Brasil, 4036, Bloco 02, Sala 2-110, CEP: 21040-361
E-mail: jaimeabrantes@gmail.com

Lillian Oliveira Pereira da Silva

Doutoranda em Saúde Pública e Meio Ambiente

Instituição: Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)

Endereço: Av. Brasil, 4036, Bloco 02, Sala 2-110, CEP: 21040-361
E-mail: lops.fiocruz@gmail.com

Joseli Maria da Rocha Nogueira

Doutora em Ciências

Instituição: Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)

Endereço: Av. Brasil, 4036, Bloco 02, Sala 2-108, CEP: 21040-361
E-mail: joselimaria@gmail.com

Ana Cláudia de Paula Rosa Ignácio

Doutora em Ciências pelo Instituto de Microbiologia Paulo de Góes (IMPG)

Instituição: Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ)

Endereço: Av. Prof. Manuel de Abreu, 444, 3º andar, CEP: 20550-170 E-mail:
anarosa2004@gmail.com

RESUMO

A resistência bacteriana é um grave problema de saúde pública mundial, atingindo diferentes esferas da sociedade, aumentando os custos hospitalares e reduzindo as chances de cura do paciente, uma vez que os antimicrobianos deixam de ser eficazes no tratamento de infecções causadas por tais bactérias. Com o passar dos anos, os uropatógenos, agentes causadores de infecções do trato urinário, apresentaram taxas cada vez mais elevadas de resistência, fazendo com que seja cada vez mais necessário determinar o perfil de susceptibilidade de tais microrganismos. A partir disso, o presente estudo teve como objetivo verificar o perfil de resistência a antimicrobianos dos principais uropatógenos encontrados em um hospital militar do Rio de Janeiro. Para a elaboração deste estudo, foram obedecidos todos os princípios éticos, sendo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, onde foram utilizados 825 laudos de uroculturas positivas, coletadas entre março de 2018 e março de 2020. Dentre os principais uropatógenos identificados, a *Escherichia coli* obteve destaque, totalizando 72,9% dos casos, seguida de *Klebsiella pneumoniae* (13%), *Proteus mirabilis* (5,7%) e *Acinetobacter baumannii* (2,09%). Tais bactérias também podem ser causadoras da chamada bacteriúria assintomática, cujo tratamento é empírico e baseado em antibióticos de amplo espectro. Ao analisar o perfil de susceptibilidade destes microrganismos, foi possível identificar uma tendência de crescimento de cepas resistentes às fluoroquinolonas e carbapenêmicos. O desenvolvimento de protocolos para o uso racional de antimicrobianos pode ser um avanço para o manejo clínico baseado em evidências.

Palavras-chave: antimicrobianos, bacteriúria, doenças do trato urinário, *Escherichia coli*.

ABSTRACT

Bacterial resistance is a serious global public health problem, affecting different spheres of society, increasing hospital costs and reducing the patient's chances of cure, since antimicrobials are no longer effective in the treatment of infections caused by such bacteria. Over the years, uropathogens, agents that cause urinary tract infections, have shown increasingly high rates of resistance, making it increasingly necessary to determine the susceptibility profile of such microorganisms. From this, the present study aimed to verify the antimicrobial resistance profile of the main uropathogens found in a military hospital in Rio de Janeiro. For the preparation of this study, all ethical principles were obeyed, being approved by the Research Ethics Committee of the Pedro Ernesto University Hospital, of the State University of Rio de Janeiro, where 825 positive urine culture reports were used, collected between March 2018 and March 2020. Among the main uropathogens identified, *Escherichia coli* stood out, totaling 72.9% of cases, followed by *Klebsiella pneumoniae* (13%), *Proteus mirabilis* (5.7%) and *Acinetobacter baumannii* (2.09%). Such bacteria can also cause the so-called asymptomatic bacteriuria, whose treatment is empirical and based on broad-spectrum antibiotics. By analyzing the susceptibility profile of these microorganisms, it was possible to identify a trend towards the growth of strains resistant to fluoroquinolones and carbapenems. The development of protocols for the rational use of antimicrobials can be a step forward for evidence-based clinical management.

Keywords: antimicrobials, bacteriuria, urinary tract disease, *Escherichia coli*.

1 INTRODUÇÃO

Acometendo homens e mulheres de diferentes idades, a infecção do trato urinário (ITU) representa uma das infecções bacterianas mais recorrentes em humanos, onde, anualmente, cerca de 150 milhões de pessoas são diagnosticadas, elevando os custos na saúde pública em mais de seis bilhões de dólares e contribuindo para mais de treze mil mortes anualmente (AKOACHERE *et al.*, 2012; MEDINA-POLO *et al.*, 2015; KHOSHNOOD *et al.*, 2017; WALLER *et al.*, 2018; SINTSOVA *et al.*, 2019; LI *et al.*, 2022).

A ITU pode ser agravada por diferentes fatores, incluindo a virulência dos uropatógenos, fazendo com que os pacientes possam apresentar sintomas diferenciados e, conseqüentemente, esta infecção se torna responsável por cerca de sete milhões de visitas médicas, podendo chegar à marca de cem mil admissões hospitalares por ano (KUMAR *et al.*, 2015; KÖVES; WULLT, 2016; MAZZARIOL *et al.*, 2017; WALLER *et al.*, 2018; BAZZAZ *et al.*, 2021). Tal fato acaba por induzir a prescrição exacerbada de antibióticos, cujo tratamento passa a ser baseado em 15% dos antimicrobianos existentes (MAZZARIOL *et al.*, 2017; WALLER *et al.*, 2018).

No Brasil, as infecções do trato urinário correspondem a mais da metade dos casos avaliados (SANTOS *et al.*, 2018). Estima-se que as infecções do trato urinário acometam 50% das mulheres, ao menos uma vez na vida, sendo que, dentre elas, cerca de 20 a 30% apresentam infecções recorrentes dentro de 6 a 12 meses (AKOACHERE *et al.*, 2012; VAHLENSIECK *et al.*, 2016; GUGLIETTA *et al.*, 2017; BAZZAZ *et al.*, 2021).

Ressalta-se que a principal metodologia para o diagnóstico de uma ITU é baseada na cultura de urina, onde a análise dependerá do tipo de infecção, dos fatores de risco do paciente e da gravidade da infecção (KOLMAN, 2019). Aliado à urinocultura, cujo diagnóstico é quantitativo e se baseia na presença de bactéria na urina através da contagem de unidades formadoras de colônias (≥ 100.000 UFC/ml), o teste de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA) é a análise mais utilizada para identificação do perfil de susceptibilidade dos microrganismos frente a antibioticoterapia (KONEMAN *et al.*, 2018).

Além de causar bacteriúria assintomática, a *Escherichia coli* uropatogênica (UPEC) é o principal agente associado, correspondendo a cerca de 70 a 90% dos casos, onde, pelo menos, metade dos casos foram adquiridos em ambiente hospitalar (CORTESE *et al.*, 2018; RAMÍREZ-CASTILLO *et al.*, 2018; CAMPOS *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020). Não

obstante, outros uropatógenos podem ser identificados, como *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter* spp., *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp., *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* spp. (RODRIGUES; BARROSO, 2011; MCLELLAN; HUNSTAD, 2016; OLIVEIRA; SANTOS, 2018; DONKOR *et al.*, 2019; CHOORAMANI *et al.*, 2020).

Ainda assim, a antibioticoterapia empírica segue como principal tratamento de pacientes acometidos por infecções do trato urinário (STEFANIUK *et al.*, 2016; CANTÓN *et al.*, 2019; BADER *et al.*, 2020). Mesmo que o tratamento vise a erradicação da bactéria no trato urinário, o uso destes fármacos de forma experimental pode acarretar a chamada resistência bacteriana, onde os uropatógenos deixam de ser susceptíveis à ação dos antibióticos, aumentando a prevalência de microrganismos multirresistentes às drogas (STEFANIUK *et al.*, 2016; GOMILLA *et al.*, 2018; KRANZ *et al.*, 2018; MAJUMDER *et al.*, 2018; BADER *et al.*, 2020).

Por se tratar de uma grande preocupação para o futuro da saúde pública mundial, o monitoramento de bactérias resistentes, bem como o perfil de susceptibilidade das mesmas se torna extremamente relevante, principalmente no controle de infecções e na escolha adequada da terapia antimicrobiana, visando, assim, o uso racional destes fármacos e uma melhor qualidade no cuidado em saúde dos pacientes (BAIL *et al.*, 2017).

Visto isso, este trabalho tem como objetivo verificar as principais bactérias envolvidas e o perfil de resistência a antimicrobianos, obtidas através de laudos de uroculturas positivas em um hospital militar do Rio de Janeiro, no período de março de 2018 a março de 2020.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 ÁREA DE ESTUDO

Trata-se de um estudo retrospectivo, não-intervencional, realizado em um hospital militar localizado no Campo dos Afonsos, Rio de Janeiro – RJ, denominado Hospital de Aeronáutica dos Afonsos (HAAF), cujo recorte temporal é de março de 2018 a março de 2020.

2.2 OBTENÇÃO DAS AMOSTRAS

Os laudos obtidos foram de pacientes ambulatoriais e/ou internados no HAAF, referentes a amostras de cultura de urina cujas análises microbiológicas foram positivas para a presença de infecção urinária. Para cada amostra, foram registradas as seguintes variáveis: procedência, sexo, idade, origem e tipo da amostra (Infecção urinária ou bacteriúria), ano de coleta, agente etiológico e perfil de sensibilidade do patógeno aos antimicrobianos.

Todos os procedimentos microbiológicos foram realizados pela equipe do laboratório de análises clínicas do hospital, dentro do setor de bacteriologia, onde o processamento da amostra não ultrapassou duas horas desde sua coleta, onde a semeadura foi realizada a partir da técnica de esgotamento em estrias transversais, utilizando-se de uma alça descartável para cada amostra, em meio CLED e EMB.

O teste de sensibilidade foi realizado a partir da microdiluição em placa, utilizando o painel NC66 para bactérias Gram-negativas, com vinte e cinco antimicrobianos, através do sistema automatizado Macroscan - WalkAway® SL (BECKMAN COULTER), seguindo os critérios de padronização do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (2018), onde as cepas foram classificadas como resistentes ou sensíveis. Os antibióticos selecionados para a análise, bem como suas respectivas classes e siglas, podem ser encontrados no Quadro 1.

Quadro 1 – Antibióticos utilizados no teste de sensibilidade

CLASSE DE ANTIMICROBIANO	FÁRMACO	SIGLA
Quinolonas	Ácido Nalixídico	(NAL)
Aminoglicosídeos	Amicacina	(AMI)
Beta-lactâmicos	Amoxicilina/K Clavulanato	(AMC)
Beta-lactâmicos	Ampicilina	(AMP)
Beta-lactâmicos	Ampicilina/Sulbactam	(ASB)
Beta-lactâmicos	Aztreonam	(AZT)
Cefalosporina (1ª Geração)	Cefalotina	(CFL)
Cefalosporina (4ª Geração)	Cefepime	(CPE)
Cefalosporina (3ª Geração)	Cefotaxima	(CTX)
Cefalosporina (2ª Geração)	Cefoxitina	(CFO)
Cefalosporina (3ª Geração)	Ceftazidima	(CAZ)
Cefalosporina (2ª Geração)	Cefuroxima	(CXM)
Quinolonas	Ciprofloxacina	(CIP)
Carbapenêmicos	Ertapenem	(ERT)
Fosfônicos	Fosfomicina	(FOS)
Aminoglicosídeos	Gentamicina	(GEN)
Carbapenêmicos	Imipenem	(IPM)
Fluoroquinolonas (3ª Geração)	Levofloxacina	(LVX)
Fluoroquinolonas (2ª Geração)	Norfloxacina	(NOR)
Carbapenêmicos	Meropenem	(MER)
Nitrofuranos	Nitrofurantoína	(NIT)
Beta-lactâmicos	Piperacilina/Tazobactam	(PPT)
Glicilciclinas	Tigeciclina	(TIG)
Aminoglicosídeos	Tobramicina	(TOB)
Sulfonamidas	Trimetoprima/Sulfametoxazol	(SXT)

Fonte: Elaborado pelos autores (2023)

2.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DAS AMOSTRAS

Para inclusão das amostras, foram selecionados laudos de indivíduos a partir de 18 anos, de ambos os sexos, considerando resultado de urinocultura positivos para amostras de urina de jato médio ou coletadas por cateterismo vesical. Neste caso, as urinoculturas foram

consideradas positivas quando houve crescimento bacteriano superior a 100.000 unidades formadoras de colônia por mililitro de urina (10^5 UFC/mL).

No que se refere ao teste de sensibilidade aos antimicrobianos, as bactérias que apresentaram sensibilidade intermediária foram consideradas resistentes, aonde aquelas que fossem resistentes às cefalosporinas de terceira e/ou quarta geração foram consideradas produtoras de beta-lactamase, enquanto a produção de carbapenemase foi associada às bactérias que foram resistentes a qualquer carbapenêmico testado.

Não obstante, pacientes menores de 18 anos e/ou que apresentavam exames em duplicata, com o mesmo agente etiológico e perfil de sensibilidade foram excluídos da análise. Amostras que apresentaram crescimento de mais de um microrganismo e/ou contaminantes também foram retirados do banco de dados para este estudo.

2.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Dados descritivos, referentes às informações demográficas dos pacientes, bem como o perfil de sensibilidade dos patógenos isolados, foram compilados em uma planilha no Microsoft Excel®, cuja visualização gráfica se deu a partir do programa Qlik Sense® (QlikTech International AB, Pensilvânia USA 1993-2020).

Para a análise estatística, optou-se por realizar uma análise bivariada para correlação entre as variáveis demográficas e o tipo de amostras, utilizando o programa STATA versão 14 (StataCorp.2015. Stata Statistical Software: Release 14. College Station, TX; StataCorp LP). A comparação das variáveis foi realizada pelo teste de Qui-quadrado. Aquelas que apresentavam valores menores que cinco, optou-se por realizar o teste de Fischer. Foram consideradas proporções significativas estatisticamente aquelas com p valor menor que 0,05.

2.5 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Para a elaboração deste estudo, foram obedecidos todos os princípios éticos conforme a Resolução 466/12, do Conselho Nacional de Saúde, sendo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto – HUPE, Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ, pelo parecer consubstanciado 3.963.096, em 09 de abril de 2020.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O presente estudo totalizou 4809 laudos analisados, onde a incidência de urinocultura positiva foi de 17,1% (n=825), cujas amostras foram, majoritariamente, oriundas de pacientes

do sexo feminino (78%, $p \leq 0,05$). A Tabela 1 reúne as principais características demográficas identificadas, relacionando as amostras divididas em bacteriúria assintomática e ITU.

Tabela 1 - Características demográficas das uroculturas positivas entre março de 2018 e março de 2020.

Características Demográficas	Total	(%)	Bacteriúria (%)	ITU (%)	P-Valor
Amostras com Crescimento positivo	825	100,00	243 (29,45)	582 (70,55)	$\leq 0,05$
Sexo					
Feminino	650	78,79	202 (24,48)	448 (54,3)	$\leq 0,05$
Masculino	175	21,21	41 (4,97)	134 (16,24)	$\leq 0,05$
Origem					
Comunitária	639	77,45	231 (28)	408 (49,45)	$\leq 0,05$
Hospitalar	186	22,55	12 (1,45)	174 (21,09)	$\leq 0,05$
Agentes Etiológicos					
<i>Acinetobacter spp</i> MS	5	0,61	2 (0,24)	3 (0,36)	0,4
<i>Acinetobacter spp</i> RC	10	1,21	0 (0)	10 (1,21)	$\leq 0,05$
<i>Staphylococcus coagulase negativos</i> oxaR	11	1,33	7 (0,85)	4 (0,48)	0,3
<i>Staphylococcus coagulase negativos</i> oxaS	6	0,73	4 (0,48)	2 (0,24)	0,3
Enterobactérias ESBL +	94	11,39	22 (2,67)	72 (8,73)	0,06
Enterobactérias MS	551	66,79	167 (20,24)	384 (46,55)	0,6
Enterobactérias RC	56	6,79	9 (1,09)	47 (5,7)	$\leq 0,05$
<i>Enterococcus sp.</i> ampS	22	2,67	13 (1,58)	9 (1,09)	$\leq 0,05$
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina	2	0,24	1 (0,12)	1 (0,12)	0,7
<i>Staphylococcus aureus</i> sensível a meticilina	9	1,09	3 (0,36)	6 (0,73)	0,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ESBL +	6	0,73	0 (0)	6 (0,73)	0,06
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MS	28	3,39	6 (0,73)	22 (2,67)	0,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> RC	16	1,94	2 (0,24)	14 (1,7)	$\leq 0,05$
<i>Streptococcus sp.</i>	9	1,09	7 (0,85)	2 (0,24)	$\leq 0,05$
Perfil de Resistência de Bacilos Gram Negativos					
ESBL+	100	12,12	22 (2,67)	78 (9,45)	0,1
RC	82	9,94	11 (1,33)	71 (8,61)	$\leq 0,01$

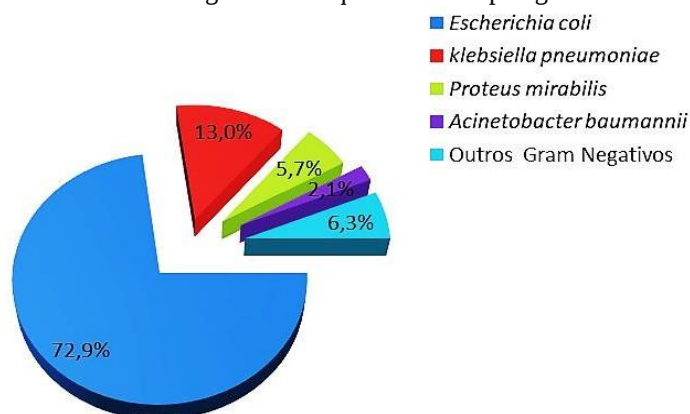
Legenda: MS = Multissensível; ESBL + = Produtora de β -lactamase de espectro estendido; RC = resistente a carbapenêmico.

Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

Nota-se, portanto, que a cerca de 70,5% das amostras foram identificadas como infecção do trato urinário ($n=582$) e 29,5% foram consideradas bacteriúria ($n=243$). No que tange a origem das amostras, 639 foram oriundas da comunidade, obtidas no âmbito ambulatorial (77,5%, $p \leq 0,05$), enquanto apenas 186 amostras (22,5%, $p \leq 0,05$) foram de origem hospitalar. Este estudo também corrobora para com o que é destacado na literatura, uma vez que 78,8% das amostras analisadas e que apresentavam ITU foram de pacientes do sexo feminino.

No que tange a identificação dos patógenos, a maior incidência foi de bactérias Gram- negativas ($n= 766$, 92,8%), sendo encontrados tanto na comunidade quanto no ambiente hospitalar. Destaca-se a presença de enterobactérias, representando cerca de 91,5% dos casos identificados ($n=701$), incluindo cepas de *Escherichia coli* (72,9%), *Klebsiella pneumoniae* (13%), *Proteus mirabilis* (5,7%), *Acinetobacter baumannii* (2,1%) e outras bactérias Gram- negativas (6,3%), como *Pseudomonas aeruginosa* (Figura 1).

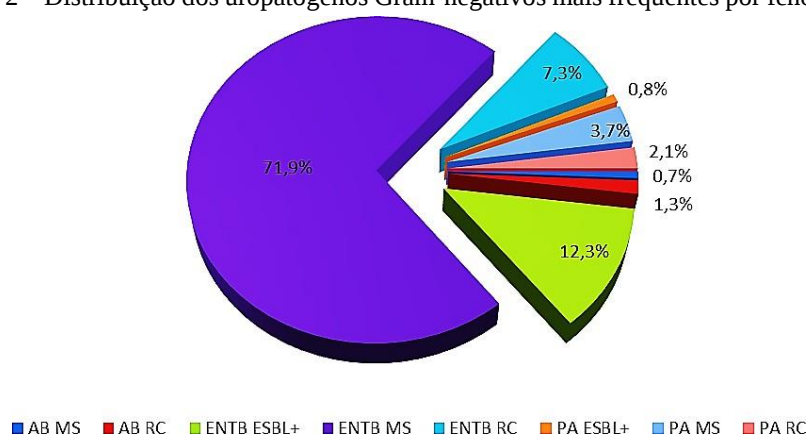
Figura 1 – Frequência de uropatógenos Gram-negativos isolados nas 766 amostras.



Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

Destas bactérias identificadas, cerca de 384 isolados (71,9%) foram considerados multissensíveis, ou seja, sensíveis a diferentes classes de antimicrobianos. Contudo, ainda que os fenótipos sensíveis tenham sido majoritários acometendo os pacientes tanto para bacteriúria, quanto para ITU, ressalta-se que bactérias resistentes a carbapenêmicos e produtoras de beta-lactamases de espectro estendido também foram encontradas (Figura 2).

Figura 2 – Distribuição dos uropatógenos Gram-negativos mais frequentes por fenótipos.

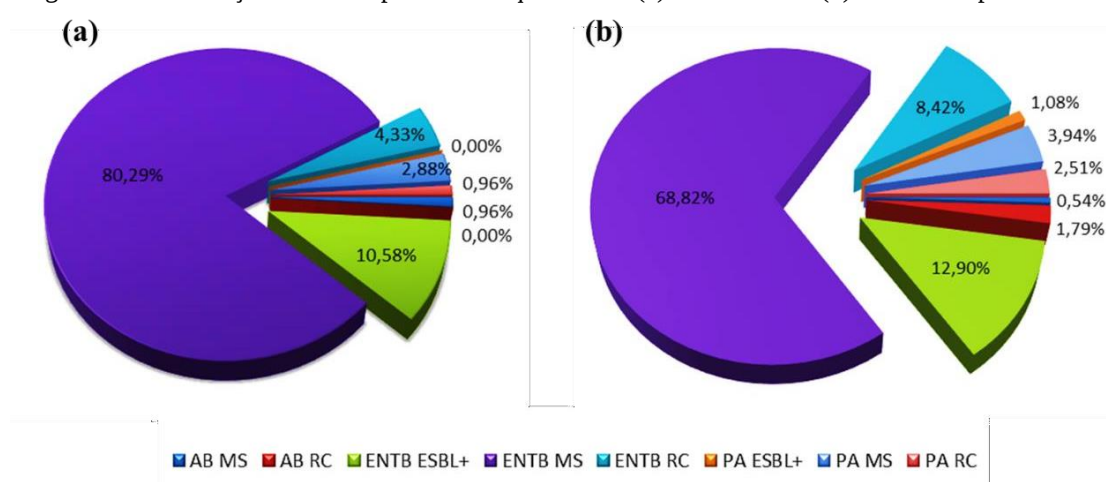


Legenda: ENTB MS = Enterobactéria Multissensível; ENTB ESBL + = Enterobactéria Produtora de β -lactamase de espectro estendido; ENTB RC = Enterobactéria resistente a carbapenêmico; PA MS = *Pseudomonas aeruginosa* Multissensível; PA RC = *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenêmico; AB RC = *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmico. Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

Ao analisarmos a etiologia dos agentes causadores de bacteriúria assintomática (n=208), conforme a Figura 3, foram encontrados 167 casos de enterobactérias multissensíveis (80,3%), 22 casos de enterobactérias produtoras de beta-lactamase de espectro estendido (10,6%), 9 enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos (4,3%) e 6 casos de *Pseudomonas aeruginosa* multissensível (2,9%).

Em contrapartida, para os pacientes acometidos por infecções do trato urinário (n=558, Figura 3b), foram encontrados 384 casos de enterobactérias multissensíveis (68,8%), 72 casos de enterobactérias produtoras de beta-lactamase de espectro estendido (12,9%), 47 pacientes acometidos por enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos (8,4%), 22 casos de *Pseudomonas aeruginosa* multissensíveis (3,9%), 14 casos de *Pseudomonas aeruginosa* resistente aos carbapenêmicos (2,5%), 6 casos de *Pseudomonas* sp. ESBL positiva (1,1%), 10 casos de *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenêmicos (1,8%) e 3 casos de *Acinetobacter baumannii* multissensíveis (0,5%).

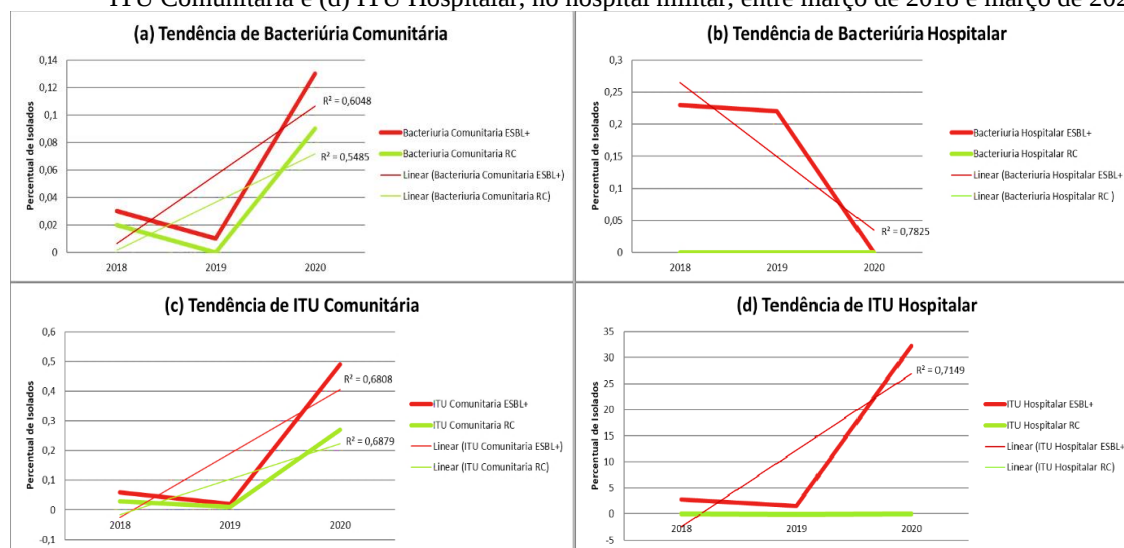
Figura 3 – Distribuição dos fenótipos mais frequentes em (a) bacteriúrias e (b) ITU do hospital militar



Legenda: ENTB MS = Enterobactérias Multissensível; ENTB ESBL + = Enterobactéria Produtora de β -lactamase de espectro estendido; ENTB RC = Enterobactéria resistente a carbapenêmico; PA MS=*Pseudomonas aeruginosa* Multissensível; PA RC= *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenêmico; AB RC=*Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmico. Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

Baseado nestes resultados, é importante ressaltar que o avanço da resistência bacteriana na comunidade atendida pelo Hospital de Aeronáutica dos Afonsos (HAAF) demanda atenção, uma vez que há uma tendência ao aumento da resistência em casos de bacteriúria e ITU (Figura 4). Não obstante, infecções causadas por bactérias resistentes impactam direta e negativamente nas chances de cura do paciente, aumentando não só os custos hospitalares relacionados ao cuidado, mas também elevando as taxas de morbidade e mortalidade (SILVA, 2023).

Figura 4 – Tendência de resistência de isolados Gram-negativos em (a) BA Comunitária, (b) BA Hospitalar, (c) ITU Comunitária e (d) ITU Hospitalar, no hospital militar, entre março de 2018 e março de 2020



Legenda: ESBL + = Produtora de β -lactamase de espectro estendido; ITU = Infecção do trato urinário; RC = resistente a carbapenêmico. Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

A tendência negativa encontrada para a resistência bacteriana em casos de bacteriúria hospitalar, tal fato é justificada pelo fechamento das unidades de internação e centro de terapia intensiva (CTI) do hospital, uma vez que tais setores se encontravam em obras durante o período de 2019 a 2020, configurando, assim, uma limitação do estudo.

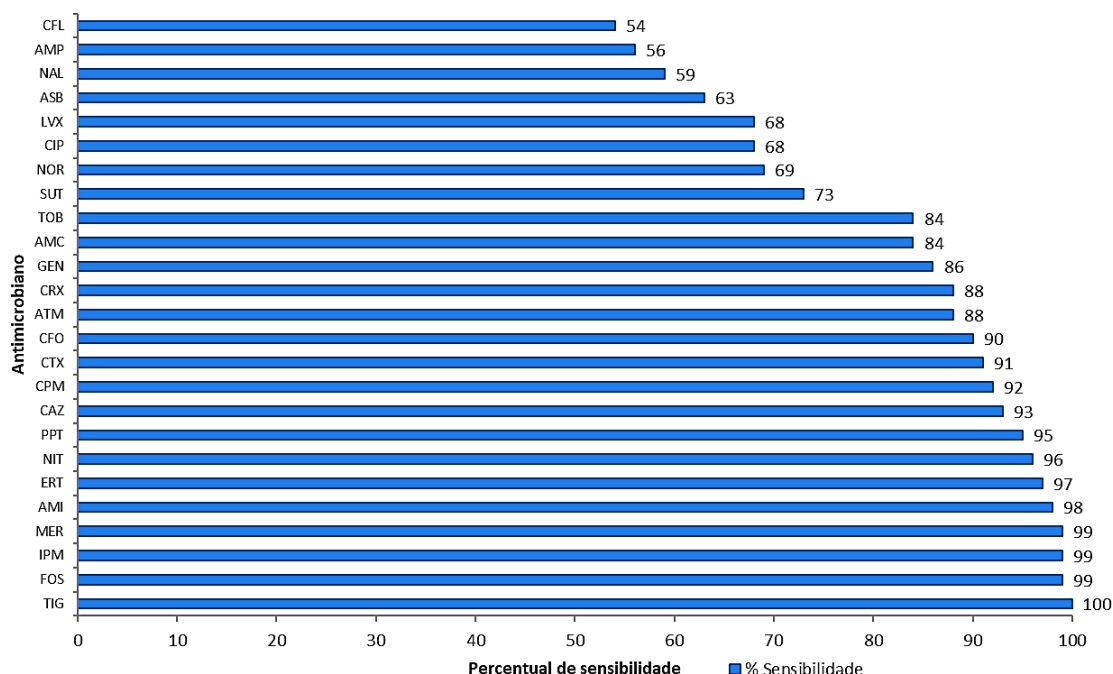
Conforme supracitado, a *Escherichia coli* foi a enterobactéria mais presente entre as cepas de isoladas nas amostras do HAAF, corroborando para com o relatado na literatura (MACHADO *et al.*, 2019; PEREIRA *et al.*, 2019; CHIBELEAN *et al.*, 2020; CHOORAMANI *et al.*, 2020; TIGABU *et al.*, 2020). Não obstante, apesar de, normalmente, apresentar baixa patogenicidade, a *E. coli* apresenta uma grande capacidade de acumular genes de resistência, sendo capaz de até mesmo difundir estas informações genéticas à outras bactérias Gram negativas, facilitando sua disseminação em populações susceptíveis (FARIA *et al.*, 2022).

No presente estudo, cerca de 552 amostras de *E. coli* foram isoladas, principalmente de pacientes do sexo feminino ($n = 452$; 86,6%) cuja idade era acima de 60 anos ($n = 349$; 66,8%). Outrossim, por se tratar de uma enterobactéria comum da microbiota intestinal de humanos e animais (FARIAS *et al.*, 2022), a *E. coli* uropatogênica (UPEC) é uma das principais causadoras de ITU e bacteriúrias assintomáticas, principalmente por cepas resistentes, principalmente produtoras de ESBL (CAMPOS *et al.*, 2020).

Ressalta-se ainda que o tratamento empírico da bacteriúria assintomática foi reconhecido como um fator importante para o uso indiscriminado de antimicrobianos, que pode resultar no agravamento da resistência bacteriana através da seleção de cepas resistentes (NICOLLE *et al.*, 2019; SILVA, 2023). Todavia, dentre os isolados de *E. coli* oriundos de

amostras de BA, foi possível observar um perfil de resistência baixo, sendo majoritariamente multissensíveis (Figura 5).

Figura 5 – Perfil de sensibilidade de *E. coli* obtidas para bacteriúria assintomática.

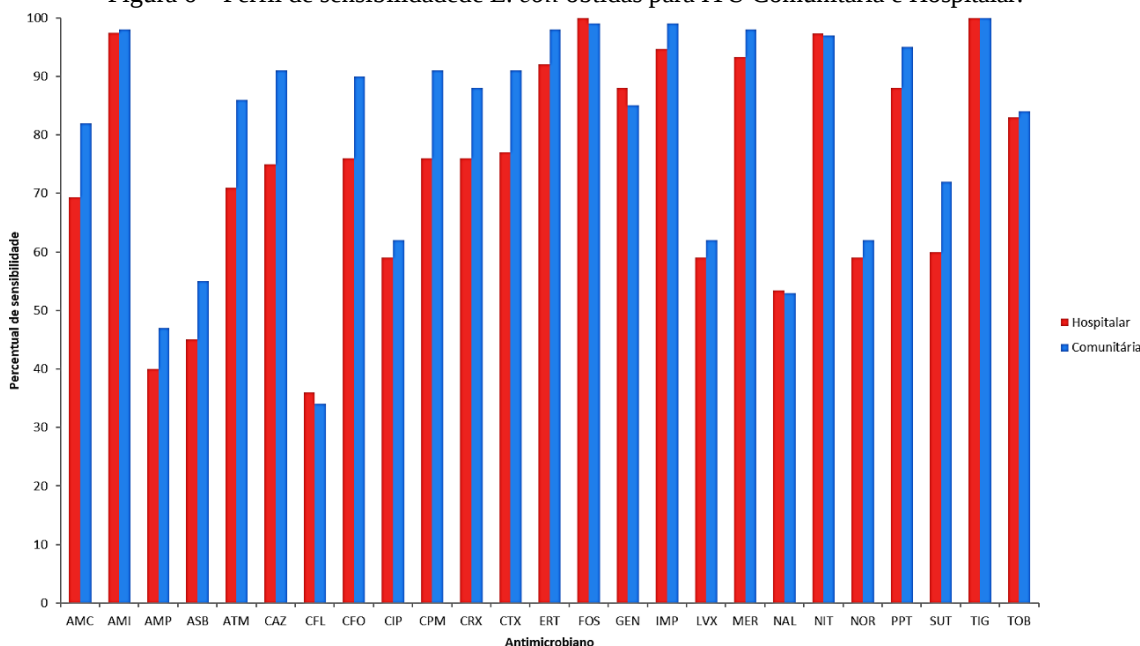


Legenda: NAL = Ácido Nalidíxico; AMI = Amicacina; AMC = Amoxilina/Clavulanato; AMP = Ampicilina/Sulbactam; AMP = Ampicilina; ATM = Aztreonam; CFL = Cefalotina; COM = Cefepima; CTX = Cefotaxima; CFO = Cefoxitina; CAZ = Ceftazidima; CRX = Cefuroxima; CIP = Ciprofloxacina; ERT = Ertapenem; FOS = Fosfomicina; GEN = Gentamicina; IPM = Imipenem; LVX = Levofloxacina; MER = Meropenem; NIT = Nitrofurantoína; NOR = Norfloxacina; PPT = Piperacilina/Tazobactam; TIG = Tigeciclina; TOB = Tobramicina; SUT = Trimetoprim/Sulfametoxazol. Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

A partir disso, nota-se que o Ácido Nalidíxico (59%), a Ampicilina (56%) e a Cefalotina (54%) foram os antimicrobianos com menores taxas de sensibilidade, podendo considerá-los menos eficazes, quando comparados aos outros fármacos testados. Em contrapartida, Tigeciclina (100%), Fosfomicina (99%) e Imipenem (99%) foram os antimicrobianos com maiores taxas de sensibilidade, portanto, os mais eficazes para as cepas de *E. coli* encontradas em pacientes com bacteriúria assintomática.

Acerca dos resultados obtidos para ITU, a Figura 6 traz o perfil de sensibilidade de *E. coli* frente a diferentes antimicrobianos testados no HAAF, onde fármacos como Tigeciclina, Fosfomicina (99%), Imipenem (99%), Meropenem (99%), Amicacina (98%), Ertapenem e nitrofurantoína (97%) apresentaram as maiores taxas de sensibilidade.

Figura 6 – Perfil de sensibilidade de *E. coli* obtidas para ITU Comunitária e Hospitalar.



Legenda: NAL = Ácido Nalidíxico; AMI = Amicacina; AMC = Amoxilina/Clavulanato; AMP = Ampicilina/Sulbactam; AMP = Ampicilina; ATM = Aztreonam; CFL = Cefalotina; COM = Cefepima; CTX = Cefotaxima; CFO = Cefoxitina; CAZ = Ceftazidima; CRX = Cefuroxima; CIP = Ciprofloxacina; ERT = Ertapenem; FOS = Fosfomicina; GEN = Gentamicina; IMP = Imipenem; LVX = Levofloxacina; MER = Meropenem; NIT = Nitrofurantoína; NOR = Norfloxacina; PPT = Piperacilina/Tazobactam; TIG = Tigeciclina; TOB = Tobramicina; SUT = Trimetoprim/Sulfametoxazol. Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

Ao compararmos os resultados obtidos para as amostras comunitárias com as amostras hospitalares, há uma redução na eficácia do tratamento em casos de ITU nosocomiais para a maioria dos antimicrobianos testados, o que corrobora para com a presença majoritária de cepas ESBL positivas (18,6%) e resistentes a carbapenêmicos (9,3%) nos hospitais, enquanto, para as amostras comunitárias, foram encontrados apenas 8,8% de isolados de ESBL positiva e 3,7% de isolados resistentes aos carbapenêmicos.

Por fim, o presente estudo destaca a importância de saber discriminar casos de bacteriúria assintomática de infecções do trato urinário, a fim de favorecer avanços no manejo clínico, visando o uso racional dos antimicrobianos e, consequentemente, minimizar o impacto destes para a resistência bacteriana. Além disso, torna-se necessária a elaboração de uma rede de informação atualizada, cujos dados referentes aos padrões de resistência antimicrobiana permitirão uma decisão terapêutica cada vez mais efetiva e baseada em evidências,

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base em tudo que foi descrito e apresentado nesse artigo, é de extrema importância diferenciar casos de bacteriúria assintomática de infecções do trato urinário, uma vez que foi possível identificar o avanço da resistência aos antimicrobianos, onde os uropatógenos se

mostraram resistentes, principalmente, ao tratamento baseado em fluoroquinolonas e carbapenêmicos, antibióticos de amplo espectro que são utilizados empiricamente em casos de bacteriúria assintomática. Tal panorama evidencia, portanto, a atenção da comunidade médica quanto a sua prescrição exacerbada e indiscriminada, onde programas de gestão e gerenciamento de antimicrobianos podem auxiliar na redução do impacto da resistência bacteriana a longo prazo. Por fim, os autores ressaltam a necessidade da elaboração de uma rede de informação, cujos dados referentes aos padrões de resistência antimicrobiana sejam constantemente atualizados, favorecendo a tomada de decisão baseada em evidências.

REFERÊNCIAS

- AKOACHERE, J.T.K. *et al.* Etiologic profile and antimicrobial susceptibility of community-acquired urinary tract infection in two Cameroonian towns. **BMC Research notes**, v. 5, n. 1, p. 1-8, 2012.
- BADER, M. S. *et al.* Treatment of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance and new antimicrobial agents. **Postgraduate medicine**, v. 132, n. 3, p. 234-250, 2020.
- BAIL, L. *et al.* Perfil de sensibilidade de bactérias isoladas em uroculturas de pacientes atendidos em um hospital brasileiro. **Cadernos da Escola de Saúde**, v. 17, n. 2, p. 52-60, 2017.
- BAZZAZ, B.S.F. *et al.* Deep insights into urinary tract infections and effective natural remedies. **African Journal of Urology**, v. 27, n. 1, p. 1-13, 2021.
- CAMPOS, A.C.C. *et al.* Resistance and virulence properties of extraintestinal pathogenic E. coli causing nosocomial-and community-acquired urinary tract infections in hospitalized patients in Rio de Janeiro, Brazil. Preprints.org 2020, 2020090655. DOI: <https://doi.org/10.20944/preprints202009.0655.v1>. Acesso em: 18 mai. 2023.
- CANTÓN, R. *et al.* Monitoring the antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms involved in intraabdominal and urinary tract infections recovered during the SMART study (Spain, 2016 and 2017). **Revista Española de Quimioterapia**, v. 32, n. 2, p. 145, 2019.
- CHIBELEAN, C.B. *et al.* A clinical perspective on the antimicrobial resistance spectrum of uropathogens in a Romanian male population. **Microorganisms**, v. 8, n. 6, p. 848, 2020.
- CHORAMANI, G., *et al.* Prevalence and antimicrobial sensitivity pattern of bacteria causing urinary tract infection; study of a tertiary care hospital in North India. **Clinical Epidemiology and Global Health**, v. 8, n. 3, p. 890-893, 2020.
- CORTESE, Y. J. *et al.* Review of catheter-associated urinary tract infections and in vitro urinary tract models. **Journal of healthcare engineering**, 2018.
- DONKOR, E. S. *et al.* Community acquired urinary tract infections among adults in Accra, Ghana. **Infection and Drug Resistance**, p. 2059-2067, 2019.
- FARIA, R.S.A. *et al.* Perfil de resistência à antimicrobianos da classe dos Beta-lactâmicos e Aminoglicosídeos em cepas de Escherichia coli isoladas entre janeiro de 2015 e dezembro de 2018. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 7, p. 51673-51691, 2022.
- GOMILA, A. *et al.* Predictive factors for multidrug-resistant gram-negative bacteria among hospitalised patients with complicated urinary tract infections. **Antimicrobial Resistance & Infection Control**, v. 7, n. 1, p. 1-11, 2018.
- GUGLIETTA, A. Recurrent urinary tract infections in women: risk factors, etiology, pathogenesis and prophylaxis. **Future microbiology**, v. 12, n. 3, p. 239-246, 2017.
- KHOSHNOOD, S. *et al.* Drug-resistant gram-negative uropathogens: A review. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 94, p. 982-994, 2017.

KOLMAN, K. B. Cystitis and pyelonephritis: diagnosis, treatment, and prevention. **Primary Care: Clinics in Office Practice**, v. 46, n. 2, p. 191-202, 2019.

KONEMAN, E. *et al.* **Diagnóstico Microbiológico: Texto e Atlas Colorido**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p. 143-150, 2018.

KÖVES, B.; WULLT, B. The roles of the host and the pathogens in urinary tract infections. **European Urology Supplements**, v. 15, n. 4, p. 88-94, 2016.

KRANZ, J. *et al.* The 2017 update of the German clinical guideline on epidemiology, diagnostics, therapy, prevention, and management of uncomplicated urinary tract infections in adult patients. Part II: therapy and prevention. **Urologia internationalis**, v. 100, n. 3, p. 271-278, 2018.

KUMAR, S. *et al.* Urinary tract infections. **Disease-a-Month**, v. 61, n. 2, p. 45-59, 2015.

LI, T. *et al.* Efficacy and safety of tailin formulation combined with continuous low-dose antibiotic therapy in patients with recurrent urinary tract infection: A multicenter, randomized, controlled clinical trial. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, 2022.

MACHADO, A. D. *et al.* Prevalência de infecção urinária em um laboratório de análises clínicas da cidade de Jaraguá do Sul, SC, no ano de 2017. **Rev. Bras. Análises Clínicas**, v. 51, p. 213-218, 2019.

MAJUMDER, M. I. *et al.* A follow up study of bacteriology and antibiotic sensitivity pattern of urinary tract infection in a tertiary care hospital in Bangladesh. **Journal Bacteriology and Parasitology**, v. 9, n. 1, p. 334, 2018.

MAZZARIOL, A. *et al.* Multi-drug-resistant Gram-negative bacteria causing urinary tract infections: a review. **Journal of Chemotherapy**, v. 29, n. sup1, p. 2-9, 2017.

MCLELLAN, L. K.; HUNSTAD, D. A. Urinary tract infection: pathogenesis and outlook. **Trends in molecular medicine**, v. 22, n. 11, p. 946-957, 2016.

MEDINA-POLO, J. *et al.* Infecciones urinarias adquiridas en la comunidad que requieren hospitalización: factores de riesgo, características microbiológicas y resistencia a antibióticos. **Actas Urológicas Españolas**, v. 39, n. 2, p. 104-111, 2015.

NICOLLE, Lindsay E. *et al.* Clinical practice guideline for the management of asymptomatic bacteriuria: 2019 update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, v. 68, n. 10, p. e83-e110, 2019.

OLIVEIRA, S.M.; SANTOS, L.L.G. Infecção do trato urinário: estudo epidemiológico em prontuários laboratoriais/Urinary tract infection: epidemiological study in laboratorial records/Infección del trato urinario: estudio epidemiológico en prontuarios de laboratorio. **Journal Health NPEPS**, v. 3, n. 1, p. 198-210, 2018.

PEREIRA, P.M.B.; *et al.* Prevalência e caracterização da infecção do trato urinário inferior em mulheres atendidas na atenção primária de saúde. **Revista Brasileira de Educação e Saúde**, v. 9, n. 1, p. 37-42, 2019.

RAMÍREZ-CASTILLO, F. Y. *et al.* An evaluation of multidrug-resistant *Escherichia coli* isolates in urinary tract infections from Aguascalientes, Mexico: cross-sectional study. **Annals of clinical microbiology and antimicrobials**, v. 17, n. 1, p. 1-13, 2018.

RODRIGUES, F.J.B.; BARROSO, A.P.D. Etiologia e sensibilidade bacteriana em infecções do tracto urinário. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**, v. 29, n. 2, p. 123-131, 2011.

SANTOS, C.C. *et al.* Prevalência de infecções urinárias e do trato genital em gestantes atendidas em Unidades Básicas de Saúde. **Revista de Ciências Médicas**, v. 27, n. 3, p. 101-113, 2018.

SILVA, L.O.P. **Aspectos gerais da COVID-19 e as possíveis consequências do uso indiscriminado de antimicrobianos durante a pandemia no Brasil**. Dissertação (Mestrado em Ciências), Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, 116f., Rio de Janeiro, 2023.

SINTSOVA, A. *et al.* Genetically diverse uropathogenic *Escherichia coli* adopt a common transcriptional program in patients with UTIs. **Elife**, v. 8, p. e49748, 2019.

STEFANIUK, E. *et al.* Etiology and antibiotic susceptibility of bacterial pathogens responsible for community-acquired urinary tract infections in Poland. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 35, n. 8, p. 1363-1369, 2016.

TIGABU, A. *et al.* Prevalence of asymptomatic bacteriuria and antibiotic susceptibility patterns of bacterial isolates among cancer patients and healthy blood donors at the University of Gondar Specialized Hospital. **International Journal of Microbiology**, v. 2020, 2020.

VAHLENSIECK, W. *et al.* Management of uncomplicated recurrent urinary tract infections. **European Urology Supplements**, v. 15, n. 4, p. 95-101, 2016.

WALLER, T. A. *et al.* Urinary tract infection antibiotic resistance in the United States. **Primary Care: Clinics in Office Practice**, v. 45, n. 3, p. 455-466, 2018.

ZHANG, Y. *et al.* Murine SIGNR1 (CD209b) Contributes to the Clearance of Uropathogenic *Escherichia coli* During Urinary Tract Infections. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 9, p. 457, 2020.