

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ**  
**CENTRO DE PESQUISAS GONÇALO MONIZ**  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA EM SAÚDE E  
MEDICINA INVESTIGATIVA

Maria Goreth Matos de Andrade Barberino

**Prevalência de Resistência a Antimicrobianos e  
Uso de Testes Rápidos no Diagnóstico das  
Infecções do Trato Urinário Adquiridas na  
Comunidade**

Salvador - BA  
2010

Maria Goreth Matos de Andrade Barberino

**Prevalência de Resistência a Antimicrobianos e  
Uso de Testes Rápidos no Diagnóstico das  
Infecções do Trato Urinário Adquiridas na  
Comunidade**

Dissertação de mestrado submetida a Coordenação do curso de Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa da Fundação Oswaldo Cruz – Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz, como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Mestre em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa.

Orientador : Dr. Edson Duarte Moreira Junior.

Salvador - BA  
2010

\*PREVALÊNCIA DE RESISTÊNCIA E USO DE TESTES RÁPIDOS NO DIAGNÓSTICO DE INFECÇÕES NO TRATO URINÁRIO ADQUIRIDAS NA COMUNIDADE\*

MARIA GORETH MATOS DE ANDRADE BARBERINO

FOLHA DE APROVAÇÃO

COMISSÃO EXAMINADORA



Drª Nanci Ferreira Silva  
Professor Adjunto  
EBMSP



Drª Jose Neves Rola Pedrosa  
Pesquisador Colaborador  
ChyOM / FIOCRUZ



Drª Maria Matos Gaerem  
Professor Adjunto  
EBMSP

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca do  
Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz / FIOCRUZ - Salvador - Bahia.

B234p Barberino, Maria Goreth Matos de Andrade  
Prevalência de resistência a antimicrobianos e uso de testes rápidos no diagnóstico das  
infecções do trato urinário adquiridas na comunidade / Maria Goreth Matos de Andrade  
Barberino - 2010.  
98 f.; 30 cm.

Datilografado (fotocópia).

Dissertação (mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas Gonçalo  
Moniz, 2010.

Orientador: Prof. Dr. Edson Duarte Moreira Júnior, Laboratório de Epidemiologia  
Molecular e Bioestatística.

1. Infecções Urinárias. 2. *Escherichia coli*. 3. Resistência Bacteriana. 4. Uroanálise. 5.  
Microscopia. I.Título.

CDU 577.18:616.63

## DEDICATÓRIA

---

Dedico este trabalho aos meus filhos Ludmila, Igor, Camila e a meu grande amor Ricardo.

Aos meus pais Gilvan e Lia por todo amor e dedicação ao longo da nossa convivência.

Aos meus irmãos João e Tarcisio, pela oportunidade que me deram e lutas que travamos juntos para “chegar aonde chegamos”.

A toda minha família e amigos que sempre me ajudaram e incentivaram o meu crescimento pessoal e profissional.

## AGRADECIMENTOS

---

Aos meus filhos pelos momentos que me ausentei e fui perdoada.

A Ricardo pelo carinho e incentivo que contribuíram para este trabalho.

Á Jacy e Rose pelo apoio e amizade em diversas etapas da minha vida.

Ás técnicas e amigas Adilma, Cláudia pela ajuda e companheirismo.

Ao meu orientador Dr. Edson Duarte, por ter acreditado no meu potencial, pela atenção, paciência e disponibilidade de compartilhar seus conhecimentos e experiência profissional durante as discussões e revisões.

Aos professores do Curso de Pós-graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa pela oportunidade de aprender.

Aos meus amigos Corine e Joilton pelo encorajamento e contribuição.

A Dr. José Francisco pelo incentivo de realizar este grande projeto na minha vida profissional.

A todos os professores do serviço de Infectologia do HUPES.

Aos meus colegas e amigos do Hospital Aliança e do Laboratório da UDAI (HUPES) – UFBA.

A equipe do LEMB pela amizade e apoio: Záira, Pricila, Tatiane, Raimundo, Conceição e demais colegas.

A todos os amigos que contribuíram com carinho para construção desse sonho.

“Só existem dois dias no ano que nada pode ser feito. Um se chama ontem e o outro se chama amanhã, portanto hoje é o dia certo para amar, acreditar, fazer e principalmente viver”.

Dalai Lama

## RESUMO

---

### **Prevalência de Resistência a Antimicrobianos e Uso de Testes Rápidos no Diagnóstico das Infecções do Trato Urinário Adquiridas na Comunidade**

Maria Goreth Matos de Andrade Barberino

Orientador: Dr. Edson Duarte Moreira Junior

Dissertação (Mestrado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) – Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, Bahia

**Objetivo:** Estimar a prevalência de resistência a antimicrobianos em isolados de *Escherichia coli* e avaliar o desempenho dos testes laboratoriais rápidos para diagnóstico das infecções não complicadas do trato urinário adquiridas na comunidade. **Métodos:** Este trabalho foi dividido em dois estudos, no primeiro para avaliar o perfil de susceptibilidade a antimicrobianos, foi avaliada uma amostra consecutiva de 411 isolados de *E. coli* procedentes de pacientes com Infecção do Trato Urinário (ITU) atendidos numa unidade de emergência de hospital privado no período de julho de 2008 a julho 2009. A identificação e os testes de susceptibilidade a antimicrobianos utilizou o sistema automatizado WalkAway – Microscan® (Siemens - Califórnia). No segundo estudo, para avaliar o desempenho dos testes rápidos para diagnóstico de ITU, além dos casos de ITU do primeiro estudo, foram incluídos 411 pacientes sem ITU atendidos no mesmo local e período. Os testes rápidos estudados, microscopia direta (Gram), teste de piúria e teste do nitrito, foram realizados conforme respectivos protocolos, realizando os controle de qualidade de todas as etapas. **Resultados:** A amostra de casos de ITU era formada por 342 (83%) adultos e 69 (17%) crianças. A distribuição por sexo entre adultos e crianças, mostrou predominância dos episódios no sexo feminino (85%). Dos 22 antibióticos testados, a maior prevalência de resistência foi encontrada para ampicilina-sulbactam (41%), ampicilina (49%), cefalotina (33%) e sulfametoxazol-trimetoprim (36%), além disso, observamos uma inusitada taxa de resistência à ciprofloxacina (9%). Quarenta e dois por cento dos isolados de *E. coli* apresentaram resistência a três ou mais drogas. Houve um aumento na taxa de resistência à cefalotina, em comparação com estudo realizado na mesma cidade em 2001-2002. Não foram observadas variações significativas nas taxas de resistência para a maioria dos demais antimicrobianos. Dentre os testes rápidos avaliados a detecção de piúria

apresentou a maior sensibilidade (95%; IC95%: 92-97%) e a menor especificidade (66%; IC95%: 61-70%). O teste de nitrito apresentou a maior especificidade (99%; IC95%: 98-100%) e a menor sensibilidade (45%; IC95%: 40-50%). No geral, o teste com maior acurácia foi a microscopia direta (84%; IC95%: 79-88%), seguido da detecção de piúria (80%; IC95%: 77-83%). O teste de nitrito teve o maior valor preditivo positivo (VPP) e o teste de piúria o maior valor preditivo negativo (VPN). Os testes rápidos apresentaram concordância modesta e a combinação de resultados positivos com maior VPP foi obtida com os testes de nitrito e microscopia direta (Gram). Enquanto a combinação de microscopia direta (Gram) e piúria negativos tiveram o maior VPN. **Conclusão:** Os isolados de *E. coli* apresentaram elevadas taxas de resistência a: ampicilina, ampicilina-sulbactam, sulfametoxazol-trimetoprim e cefalotina, limitando a indicação desses antibióticos para tratamento empírico das ITUs adquiridas na comunidade. Apesar da variação nos valores de sensibilidade e especificidade dos testes rápidos avaliados, o teste de nitrito positivo e o teste de piúria negativo apresentaram a melhor taxa de acerto para confirmar ou afastar o diagnóstico de ITU, respectivamente. Embora, os testes rápidos possam ser considerados úteis no diagnóstico das ITU-AC, a urocultura ainda é o teste laboratorial definitivo para diagnóstico de ITU.

**Palavras-chave** – 1. Infecção do trato urinário. 2. *Escherichia coli*. 3. Resistência bacteriana. 4. Uroanálise. 5. Microscopia direta

## ABSTRACT

---

### Prevalence of Antimicrobial Resistance and Use of Quick Tests for the Diagnosis of Community Acquired Urinary Tract Infections

Maria Goreth Matos de Andrade Barberino

Sponsor: Dr. Edson Duarte Moreira Junior

Dissertation (Mestrado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) – Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, Bahia

**Objective:** To estimate the prevalence of antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolates and evaluate the performance of laboratory tests for fast diagnosis of uncomplicated community acquired urinary tract infections.

**Methods:** This work was divided into two studies; first to evaluate the profile of antimicrobial resistance we evaluated a consecutive sample of 411 isolates of *E. coli* from patients with urinary tract infection (UTI) attending an emergency unit of a private hospital from July 2008 to July 2009. The identification and antimicrobial susceptibility testing used the automated Walkaway - Microscan® (Siemens - California). In the second study, to evaluate the performance of quick tests for diagnosis of UTI, apart from cases of UTI in the first study, we included 411 patients without UTI treated at the same place and period. The quick tests studied, direct microscopy (Gram), pyuria and nitrite were performed according to the respective protocols, quality control measures were performed in all stages. **Results:** The sample consisted of 342 (83%) adults and 69 (17%) children. The gender distribution showed that a greater number of episodes occurred in females (85%). Of 22 antibiotics tested, the highest prevalence of resistance was found for ampicillin-sulbactam (41%), ampicillin (49%), cephalothin (33%) and trimethoprim-sulfamethoxazole (36%), and we also noticed an unusual rate of resistance to ciprofloxacin (9%). Forty-two percent of the isolates of *E. coli* were resistant to three or more drugs. There was an increase in the rate of resistance to cephalosporins, compared with a study conducted in the same city in 2001-2002. There were no significant variations in rates of resistance to most other antibiotics. Among the quick tests evaluated, the detection of pyuria had the highest sensitivity (95%, 95% CI: 92-97%) and the lowest specificity (66%, 95% CI: 61-70%). The nitrite test had the

highest specificity (99%, 95% CI: 98-100%) and the lowest sensitivity (45%, 95% CI: 40-50%). Overall, the most accurate test was the direct microscopy (84%, 95% CI: 79-88%), followed by the detection of pyuria (80%, 95% CI: 77-83%). The nitrite test had the highest positive predictive value (PPV) and the pyuria test the highest negative predictive value (NPV). Rapid tests showed modest agreement, the combination of positive results with the highest PPV was obtained from the tests of nitrite and direct microscopy (Gram), while the combination of direct microscopy (Gram) and negative pyuria had the highest NPV.

**Conclusion:** *E. coli* isolates showed high rates of resistance to: ampicillin, ampicillin-sulbactam, trimethoprim-sulfamethoxazole and cephalosporins, limiting the indication of these antibiotics for empirical treatment of community acquired UTIs. Despite the variation in sensitivity and specificity of the rapid tests evaluated, a positive nitrite test and a negative pyuria test showed the highest likelihood to confirm or exclude the diagnosis of UTI, respectively. Although rapid tests might be considered useful in the diagnosis of community acquired UTI, urine culture is still the definitive laboratory test for diagnosis of UTI.

**Keywords** - 1. Urinary tract infection. 2. *Escherichia coli*. 3. Bacterial resistance. 4. Urinalysis. 5. Direct microscopy.

## LISTA DE TABELAS

---

- Tabela 1.** Distribuição (%) por faixa etária e sexo, de 411 pacientes com infecção do trato urinário adquirida na comunidade em um hospital da rede privada, Salvador, Brasil.....57
- Tabela 2.** Prevalência (%) de resistência a antimicrobianos em 411 isolados de *Escherichia coli* isoladas em pacientes com infecção do trato urinário adquirida na comunidade, Salvador, Brasil, 2008-2009.....58
- Tabela 3.** Comparação da prevalência (%) de resistência a antimicrobianos em *Escherichia coli* isoladas de pacientes com infecção do trato urinário adquirida na comunidade em Salvador, Brasil.....59
- Tabela 4.** Distribuição (%) de resistência a antimicrobianos em 411 *Escherichia coli* isolados de pacientes com infecção do trato urinária adquirida na comunidade, Salvador, Brasil, 2008-2009.....60
- Tabela 5.** Fenótipos de resistência a antimicrobianos em 165 isoladas de *Escherichia coli* multidroga-resistentes (MDR), Salvador, Brasil, 2008-2009.....61
- Tabela 6.** Comparação da urocultura (testes padrão) e testes rápidos em casos de ITU e controles (sem ITU), Salvador, Brasil, 2008-2009.....62
- Tabela 7.** Sensibilidade, especificidade e acurácia com respectivos intervalos de confiança 95% (IC95%) de testes rápidos no diagnóstico das infecções do trato urinário, Salvador, Brasil, 2008-2009.....63

**Tabela 8.** Sensibilidade e especificidade dos testes rápidos (%) na detecção de infecção do trato urinário em estudos prévios.....64

**Tabela 9.** Valor preditivo positivo e negativo (%) de testes rápidos em diferentes prevalências de infecções do trato urinário, Salvador, Brasil, 2008-2009.....64

**Tabela 10.** Índice de Concordância de Kappa para testes rápidos no diagnóstico de infecções urinárias da comunidade, Salvador, Brasil, 2008-2009.....65

**Tabela 11.** Valor preditivo positivo e negativo (%) das combinações de resultados de testes rápidos no diagnóstico das infecções do trato urinário na comunidade, Salvador, Brasil, 2008-2009.....66

## LISTA DE FIGURAS E QUADROS

---

**Figura 1.** Distribuição por sexo entre adultos (a) e crianças (b) com infecções do trato urinário adquiridas na comunidade.....55

**Figura 2.** Distribuição do número de episódios de ITU durante o período do estudo, Salvador, Brasil.....56

**Figura 3.** Distribuição dos números de episódios de ITU durante o período do estudo, estratificado por sexo e faixa etária.....56

**Quadro 1.** Fatores de multiplicação para cálculos dos valores de leucócitos.....52

**Quadro 2.** Nível de exatidão de classificação conforme o valor de índice Kappa.....53

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

---

AS	Ágar sangue
ATCC	American Type Culture Collection
AMP	Ampicilina
ATM:	Aztreonam
AMIC	Amicacina
AMC	Amoxicilina+clavulanato
CFZ	Cefazolina
CTX	Cefotaxima
CAZ	Ceftazidima
CRO	Ceftriaxona
CRX	Cefuroxima
CEF	Cefalotina
CIP	Ciprofloxacina
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
<i>E.coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
ERT	Ertapenem
ESBL	Beta-Lactamase de Espectro Estendido
EUA	Estados Unidos da América
FEP	Cefepime
GEN	Gentamicina
IMP	Imipenem
IC	Intervalo de confiança
ITU	Infecção do trato urinário
ITUs	Infecções do trato urinário

LVX	Levofloxacin
MC	MacConkey
mL	Millilitro
PTZ	Piperacilina+Tazobactam
PCR	Polymerase Chain Reaction
SAM	Ampicilina+sulbactam
SENTRY	Antimicrobial Surveillance Program
SXT	Sulfametoxazol+Trimetoprim
TET	Tetraciclina
TOB	Tobramicina
UFC	Unidades Formadoras de Colônias
VPP	Valor preditivo positivo
VPN	Valor preditivo negativo

## SUMÁRIO

---

<b>1.0 - INTRODUÇÃO</b> .....	17
<b>1.1 – Definição</b> .....	17
<b>1.2 – Epidemiologia</b> .....	19
<b>1.3 – Etiologia</b> .....	23
<b>1.4 – Resistência aos Antimicrobianos</b> .....	24
<b>1.5 – Diagnóstico</b> .....	33
1.5.1 – Urocultura.....	33
1.5.2 – Testes Rápidos.....	35
<b>2.0 - JUSTIFICATIVA</b> .....	42
<b>3.0 - OBJETIVOS</b> .....	43
3.1 - Objetivo Geral.....	43
3.2 - Objetivos Específicos.....	43
<b>4.0 - METODOLOGIA</b> .....	44
4.1 - Estudo I: Avaliação do Perfil de Susceptibilidade aos Antimicrobianos.....	45
4.1.1 - Desenho do Estudo.....	45
4.1.2 - População do Estudo.....	45
4.1.3 - Critérios de Inclusão.....	45
4.1.4 - Critérios de Exclusão.....	45
4.1.5 - Isolamento de <i>E. coli</i> .....	45
4.1.6 - Teste de susceptibilidade a antimicrobianos.....	47
4.1.7 - Controle de Qualidade.....	48
4.1.8 - Análise Estatística.....	48
4.2 - Estudo II: Avaliação do Desempenho dos testes rápidos para diagnóstico das infecções do trato Urinário.....	50

4.2.1 - Desenho do Estudo.....	50
4.2.2 - População do Estudo.....	50
4.2.3 - Testes Rápidos Laboratoriais.....	50
4.2.4 - Controles de Qualidade.....	53
4.2.5 - Análise Estatística.....	53
<b>5.0 - CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....</b>	<b>54</b>
<b>6.0 - RESULTADOS.....</b>	<b>55</b>
6.1 - Estudo I: Avaliação do Perfil de Susceptibilidade aos Antimicrobianos..	55
6.2 - Estudo II: Avaliação do Desempenho dos testes rápidos para diagnóstico das infecções do trato urinário.....	62
<b>7.0 - DISCUSSÃO.....</b>	<b>67</b>
7.1 - Estudo I:Avaliação do Perfil de Susceptibilidade aos Antimicrobianos..	67
7.2 - Estudo II:Avaliação do Desempenho dos testes rápidos para diagnóstico das infecções do trato urinário.....	74
<b>8.0 - MÉRITOS E LIMITAÇÕES .....</b>	<b>82</b>
<b>9.0 - CONCLUSÕES.....</b>	<b>83</b>
<b>10.0 - REFERÊNCIAS.....</b>	<b>85</b>
<b>11.0 - APÊNDICES.....</b>	<b>95</b>
<b>12.0 - ANEXO.....</b>	<b>98</b>

## **1.0 – INTRODUÇÃO**

---

A infecção do trato urinário (ITU) é uma das infecções bacterianas mais comuns em pacientes atendidos em ambulatório e uma das principais razões para a prescrição de antibióticos (FOXMAN et al., 2000). A ITU é considerada a segunda infecção mais comum no ser humano, estima-se que ocorram cerca de 150 milhões de casos de ITU por ano em todo o mundo (KARLOWSKY et al., 2002; PIRES et al., 2007). As ITUs resultam em aproximadamente oito milhões de visitas médicas e mais de cem mil admissões hospitalares por ano nos Estados Unidos, induzindo a 11,3 milhões de prescrições anuais e um custo estimado de 1,6 bilhões de dólares com tratamento (FOXMAN et al., 2000; MILLER TANG, 2004). De acordo com John e colaboradores (2006), aproximadamente 23% de todas as infecções hospitalares são secundárias à ITU, sendo considerado um problema de saúde, especialmente nas mulheres. No entanto, a real incidência da ITU é, provavelmente, subestimada, já que parte de todas as infecções urinárias são resolvidas sem atenção médica (POLETTI, REIS, 2005). No Brasil, as ITUs são consideradas entre as mais frequentes infecções bacterianas, responsáveis por 80 em cada 1.000 consultas médicas, além de ser uma causa significativa de morbidade, associadas a elevados custos de cuidados com a saúde (DALBOSCO et al., 2003).

### **1.1 – Definição**

ITU é definida como a invasão e multiplicação bacteriana nos tecidos do trato urinário, desde a uretra até os rins. Os microrganismos podem chegar ao trato urinário por meio de três vias: ascendente, hematogênica e linfática (ORTIZ, MAIA, 1999).

Quanto à gravidade as ITUs são classificadas em: 1) complicadas, quando o paciente apresenta algum fator predisponente, como cálculo renal, diabetes, imunossupressão, gravidez, cateterismo vesical, anormalidade estrutural do trato urinário, submissão a procedimentos cirúrgicos, ou sintomas com duração superior a 14 dias, havendo maior risco de falha terapêutica; e 2) não complicadas, quando o paciente apresenta estrutura e função do trato urinário normal, foram adquiridas na comunidade e não são acompanhadas de sinais ou sintomas de comprometimento do trato urinário superior, tais como febre, calafrios e dor (FIHN, 2003; SPINOLA, 2006).

Habitualmente, as cistites são infecções não complicadas enquanto as pielonefrites são freqüentemente complicadas, pois em geral resultam da ascensão de microrganismos do trato urinário inferior e estão freqüentemente associadas à presença de fatores de risco como cálculos renais (ESMERINO et al., 2003). As principais manifestações clínicas observadas nas ITUs não complicadas são disúria, polaciúria, urgência, dor suprapúbica, com ou sem presença de hematúria e duração da sintomatologia em média por seis dias. A presença de febre ( $> 38^{\circ} \text{C}$ ), dor no flanco e náuseas ou vômitos sugerem infecção do trato urinário superior e implica em maior avaliação diagnóstica, além de medidas terapêuticas mais agressivas, pois, ocasionalmente, as bactérias que infectam o trato urinário podem atingir a corrente sanguínea e causar sepse (ECHOLS et al., 1999; MIMS et al., 1999).

Na investigação microbiológica das ITUs são descritos dois grupos de pacientes com bacteriúria ( $\geq 10^5$  UFC/ mL de urina): os sintomáticos que são os que apresentam ITU e os assintomáticos que são os portadores de bacteriúria sem queixa clínica. Do ponto de vista terapêutico e prognóstico, há necessidade de diferenciar estes dois grupos. Para o primeiro grupo, é indicado tratamento imediato

e para o segundo, comumente constituído de meninas em idade escolar (1 a 2%) e de mulheres jovens com vida sexual ativa (5%), existe um risco maior de desenvolver ITU no futuro, mas não é indicado tratamento, pois cerca de 25% apresentam resultados de uroculturas negativas no prazo de um ano. Um grupo importante quando identificado com bacteriúria assintomática e que merece seguimento pelo elevado risco de ITU é constituído pelas gestantes, idosos e pacientes cateterizados (ANVISA).

## **1.2 – Epidemiologia**

“A ITU acomete indivíduos de qualquer idade e de ambos os sexos, podendo ser influenciada por uma série de fatores, que podem ser de origem biológica e/ou comportamental do hospedeiro, bem como de características infectantes dos uropatógenos” (HASENACK et al., 2004 apud SILVA et al, 2007). Os pacientes que apresentam maior número de episódios de ITUs não complicadas são as mulheres sadias, seguido das crianças, jovens e adultos do sexo masculino. Aproximadamente 50 a 60% das mulheres adultas relatam um episódio dessa infecção durante sua vida. Mulheres jovens, sexualmente ativas, têm aproximadamente 0,5-0,7 episódios de cistite aguda por pessoa/ano, levando a milhões de novos casos de infecções urinárias anualmente nos Estados Unidos. Um estudo de coorte prospectivo realizado nos Estados Unidos em 1.017 mulheres pós-menopáusicas, acompanhadas por dois anos, apontou uma incidência de 0,07 episódios por pessoa anualmente, evidenciando que as ITUs podem ocorrer em qualquer fase da vida das mulheres (HOOTON et al., 2009).

### *Mulheres*

As ITUs ocorrem nas mulheres quando bactérias uropatogênicas componentes da microbiota fecal que colonizam o intróito vaginal, alcançam a uretra e a bexiga (SOARES et al., 2006). Alguns fatores de riscos são relatados como importantes para aquisição de ITU, sendo a relação sexual freqüente e episódios anteriores de cistite considerados como os de maior relevância (FIHN, 2003). Além disto, o uso de espermicida, diafragma, fatores genéticos, novo parceiro sexual, história prévia de infecção urinária e uso de absorvente interno estão entre os fatores mais freqüentemente relacionados com a aquisição das bacteriúrias sintomáticas. Há registros de maior freqüência de ITU, alcançando 37%, em mulheres com outros fatores de risco associados como refluxo vesicoureteral e cicatrizes renais pregressas com maior tendência a pielonefrite (FORMAN et al., 2002; GUIDONI, TOPOROVSK, 2001; SOARES et al., 2006).

A probabilidade de ocorrência de cistite em uma mulher com disúria, aumento da freqüência urinária e hematúria é de cerca de 50%. Esta taxa é maior que 90% quando observadas combinações de sintomas específicos, com ausência de corrimento ou irritação vaginal. Na presença de irritação e fluxo vaginal, a probabilidade do diagnóstico de cistite reduz em cerca de 20%. Entretanto, quando uma mulher com histórico de cistite, apresenta sintomas sugestivos no retorno à unidade de atendimento, há uma chance de 84 a 92% que a infecção esteja presente (FIHN, 2003).

Um fato relevante encontrado nas amostras de comunidade é que aproximadamente 20% das uroculturas positivas são detectadas em gestantes, grupo que necessita acompanhamento terapêutico, devido aos riscos relacionados às ITUs assintomáticas. A incidência de bacteriúria durante a gravidez varia de 2 a

5% e pode resultar em infecções graves na mãe e no feto. Quando não tratada, pode levar à infecção aguda e pielonefrite sintomática, o que normalmente ocorre durante o terceiro trimestre, sendo considerada causa freqüente de hospitalização, baixo peso, aumento da mortalidade perinatal, e maior taxa de partos prematuros (PEZZLO, 1988; HORNER et al., 2008).

### *Homens*

Nos homens, a ocorrência de infecção urinária é menor por possuírem a uretra longa, dificultando a contaminação da bexiga por bactérias da região perianal, além da ação bactericida descrita dos fluídos prostáticos. Portanto, a incidência de ITU nos homens é menor que nas mulheres. Estima-se que em média ocorram anualmente, cinco a oito casos de cistite por 10.000 homens, em sua maioria, resultantes de fatores obstrutivos (malformações, cálculos), diabetes mellitus e rim policístico. Na faixa de idade entre 15 a 50 anos, a incidência de ITU em homens é muito baixa, fatores de risco incluem homossexualidade, relação sexual com mulheres infectadas e ausência de circuncisão (MEHNERT-KAY, 2005; SOARES et al., 2006). Após 60 anos de idade, a incidência de ITU pode atingir 3% a 4% dos homens, sendo este aumento atribuído a quadros de hiperplasia prostática, diminuição da atividade bactericida da secreção prostática, cistocele, instrumentação das vias urinárias e manejo da incontinência urinária com cateter vesical (ANVISA, DALBOSCO et al., 2003; HEILBERG, SCHOR, 2003; SOARES et al., 2006).

Na população idosa, a prevalência da infecção apresenta menores diferenças entre os sexos, variando de 5 a 20% em homens e de 10 a 20% em mulheres. Os pacientes com relato clínico de obstrução, esvaziamento incompleto da bexiga, demência, acidente vascular cerebral, diabetes mellitus, e doenças cardiovasculares

são mais propensos a ter bacteriúria, que os pacientes no grupo de mesma idade na ausência dessas condições (YOSHIKAWA, 1984).

### *Crianças*

A Infecção urinária atinge até 10% das crianças, sendo considerada a infecção bacteriana mais comum em lactentes e crianças em todo mundo. A incidência das ITUs em lactentes, até seis meses de idade, é de dois casos por 1.000 nascidos vivos (ANVISA, WILLIAMS et al, 2010). Durante a infância, a incidência de ITU não é apenas influenciada pela idade, mas também pelo sexo. Até três meses de idade, ITUs são mais comuns em meninos, posteriormente, é consideravelmente mais frequente nas meninas. Um estudo realizado na Califórnia em 2000, relatou que no primeiro ano de vida, o número de casos de ITU em meninas e meninos não circuncidados foi semelhante, estimada em 2%, e para os meninos circuncidados 0,2%, mostrando uma taxa de infecção aproximadamente dez vezes maior para os meninos não circuncidados (SCHOEN et al., 2000). Nesta fase de vida a ITU é causada principalmente por auto-infecção por bactérias comensais do trato intestinal, especialmente nas meninas onde a incidência de ITU aumenta após o primeiro ano em função de características anatômicas que favorecem a colonização da uretra por estas bactérias; enquanto que em adolescentes, estão muitas vezes relacionados à atividade sexual (KWOK et al., 2006).

Os recém-nascidos estão entre os que apresentam maior risco de infecções do trato urinário, cerca de 10% dos acometidos nesta faixa etária podem desenvolver bacteremia concomitante (WILLIAMS et al., 2010). Neonatos e crianças até dois anos de idade com ITUs podem ser totalmente assintomáticos ou

apresentarem sintomas inespecíficos como: irritabilidade, icterícia fisiológica, cianose, diminuição da amamentação, menor desenvolvimento pondero-estatural, diarreia, vômitos, febre e apatia. Na faixa pré-escolar os sintomas podem ser enurese, disúria ou polaciúria e dor abdominal (ANVISA; HEILBERG, SCHOR, 2003).

### **1.3 - Etiologia**

As infecções urinárias nos pacientes da comunidade diferem daquelas originadas nos pacientes hospitalizados em alguns aspectos, sendo os mais importantes o perfil de susceptibilidade e a etiologia. Entre os microrganismos envolvidos, a *Escherichia coli* tem sido responsável pela maioria dos casos relatados de infecções urinárias na comunidade (ITU-AC), seguido de *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* spp., *Enterococcus* spp., e *Enterobacter* spp., que são patógenos menos freqüentemente isolados nesses pacientes (KARLOWSKY et al., 2002; NICOLLE et al., 2006). Nos Estados Unidos, um estudo com 2.409 mulheres com cistite aguda em seis ensaios randomizados, mostrou que 79% dos casos de cistite aguda foram devido a *E. coli* (ECHOLS et al., 1999). Outros estudos realizados em diversas partes do mundo, inclusive no Brasil mostram uma variação de 64-90% nas taxas de prevalência de ITU por *E. coli* (ANDRADE et al., 2006; GOBERNADO et al., 2007; KEAR et al., 2007; KIFFER et al., 2007; PIRES, 2007; SILVA et al., 2007).

A *E. coli* é componente da microbiota do cólon humano e, geralmente, é considerada não patogênica. No entanto, algumas cepas podem adquirir fatores de virulência e causar doença humana. As principais situações clínicas infecciosas que envolvem *E. coli* são: sepse, meningite, infecções gastrointestinais e infecções do trato urinário. A cistite bacteriana começa com a colonização da pele periuretral e da

uretra anterior antes da entrada na bexiga. São descritos fatores de virulência específicos, que lhes permitem aderir às células vaginais e uroepitelial, resistir à atividade bactericida do soro humano, impedir a fagocitose pelos leucócitos e produzir citotoxinas específicas para invasão do tecido. Uma vez no sistema urinário, a bactéria coloniza a mucosa urogenital, onde se multiplica e causa bacteriúria (KEAH et al., 2007; MIRI et al., 2008).

#### **1.4 - Resistência aos Antimicrobianos**

A resistência bacteriana constitui-se num problema de saúde pública, é um resultado inevitável da pressão seletiva do uso intensivo de antibióticos e da capacidade adaptativa dos microrganismos (KUNIN, LIU, 2002). O uso intenso de antibióticos na medicina, na produção de alimentos para animais e na agricultura tem sido apontado como causa do aumento das taxas de resistência em todo mundo. Um grande desafio atualmente é a adoção de medidas para prevenção da resistência bacteriana por meio da restrição do uso de antimicrobianos. Dois processos são considerados como importantes nesta prevenção: medidas de controle para limitar a disseminação dos microrganismos resistentes e desenvolvimento de uma política de uso racional de antimicrobianos (CORREA, 2007).

O aumento da resistência das bactérias aos diferentes antimicrobianos levou muitos países a iniciar programas de vigilância. Dos grupos de bactérias que desenvolvem resistência, as Enterobacteriaceae são o grupo de interesse especial devido ao aumento das taxas de resistência recentemente observadas (OPLUSTIL et al., 2001). Segundo recomendação da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA), taxas de resistência superiores a 20% desaconselham o uso de

antimicrobianos em prescrições empíricas no tratamento de infecções bacterianas. Isto indica a importância do conhecimento do perfil de susceptibilidade na escolha da antibioticoterapia empírica (WARREN et al., 1999).

A rápida emergência de resistência aos antimicrobianos entre os uropatógenos vem preocupando a comunidade médica, em particular, a observada em *E. coli*, cuja crescente aquisição de fenótipos de resistência a múltiplos antibióticos, pode, num futuro próximo, limitar a utilização de antibióticos no tratamento empírico da ITU-AC (WHITE, 1995).

### ***Aquisição de Resistência***

A resistência bacteriana aos antimicrobianos pode ser adquirida por dois mecanismos: mutações pontuais no sítio alvo de ação do antibiótico ou por transferência horizontal de genes. Mutações são fenômenos espontâneos, resultantes de erros na duplicação do DNA, ocorrem numa frequência de  $10^4$  a  $10^{10}$  divisões celulares. Normalmente, envolvem deleções, substituições ou adição de um ou mais pares de bases, levando a alteração na composição de aminoácidos de determinadas proteínas (TAVARES, 1996; TOWER, 1997)

A resistência antibiótica pode ainda ser resultado de uma transferência horizontal de genes, que ocorre quando um dado microrganismo recebe material genético de outro, passando a expressar a característica contida no gene recentemente adquirido. Esse material genético com a informação que expressa à resistência pode ser transferido por transformação, conjugação, transdução e transposição (OCHIAI et al., 1959; TAVARES, 1996).

É importante reconhecer, que a aquisição de resistência pode ocorrer tanto na presença como na ausência do uso de antibióticos. O papel do uso de

antimicrobianos é selecionar os mutantes, favorecendo seu crescimento por sua atuação nas células bacterianas sensíveis (DEL FIO, MATTOS FILHO, GROPPPO, 1995).

### ***Disseminação de Resistência***

A ampla utilização de antibióticos tanto dentro da medicina para uso terapêutico ou profilático, como no uso agro-veterinário, para tratamento de animais de abate ou como promotores de crescimento animal, favorece a seleção e disseminação de microrganismos cada vez mais resistentes (MOELLERING, 1990; MURRAY, MOELLERING, 1978). Wise e colaboradores (1998), na Inglaterra, apresentam dados relevantes em relação ao uso de antibióticos no mundo. Estes autores relatam que 50% do consumo destinava-se ao uso em humanos e os 50% restantes ao uso agro-veterinário. Do percentual usado em humanos, 20% foram em hospitais e 80% na comunidade, já no uso veterinário, os dados são alarmantes, pois 20% foram utilizados terapêuticamente e até 80% tiveram uso profilático ou para promoção de crescimento.

O uso indiscriminado, bem como a automedicação, são importantes fatores apontados como responsáveis pelo aumento progressivo das taxas de resistência antimicrobiana nos uropatógenos (FOXMAN et al, 2000; NICOLLE et al., 2006). Apesar de muitos estudos reconhecerem a importância desses fatores no aumento progressivo das taxas de resistência em hospitais, as causas do aumento de resistência bacteriana na comunidade não são tão aparentes, sendo necessário o esclarecimento da contribuição de outros fatores que poderiam estar relacionados ao aumento e disseminação de microrganismos resistentes nesta situação.

### *Uso de antibiótico no ambiente hospitalar*

O uso pouco criterioso e indiscriminado de antimicrobianos em ambientes restritos como enfermarias e Unidades de Terapia Intensiva (UTI) nos hospitais favorece a seleção de microrganismos que tenham adquirido resistência, quer seja por mutação espontânea ou através da aquisição de genes de resistência por transferências horizontais. A pressão seletiva exercida nesses locais pelo uso de antimicrobianos é considerada efetiva, porque ocorre utilização ampla, continuada e concentrada em ambientes limitados. A consequência direta dessa pressão seletiva é o aumento da prevalência de resistência nesses locais, pela seleção de microrganismos resistentes (ANVISA; SANTOS, 2004; SOTO, 2009)

A correlação entre o aumento do uso de antimicrobianos e o aumento das taxas de resistência no âmbito hospitalar é demonstrada em diversos estudos. Nos Estados Unidos, Mutnik e colaboradores (2004) identificaram que o aumento da utilização de ciprofloxacina estava associado à maior resistência entre as enterobactérias. Hsu e colaboradores (2010), em Singapura, demonstraram correlação entre prescrição de ciprofloxacina e resistência de *E. coli* a este antimicrobiano, como também a correlação entre o aumento da prescrição de carbapenens e a elevação das taxas de resistência à imipenem nos isolados de *Acinetobacter* spp. No Brasil, Jacoby e colaboradores (2010), estudando o impacto do consumo de antimicrobianos, uso de procedimentos invasivos e infecções hospitalares em UTIs, relataram que o aumento da utilização de fluoroquinolonas e cefalosporinas era correlacionado com o surgimento de isolados produtores de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL) e também com aparecimento de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (MRSA).

Após o surgimento da resistência, para que ocorra o aumento das taxas de resistência é necessário que haja uma pressão seletiva através do uso de antimicrobianos. A pressão seletiva exerce papel fundamental na magnitude e disseminação da resistência, conforme bem conhecido no ambiente hospitalar e, também no meio extra-hospitalar (TAVARES, 2000). De maneira geral, o paciente internado está mais susceptível às infecções e procedimentos invasivos, o que o torna mais sujeito à terapia antimicrobiana. Nestas condições o uso amplo e continuado dos antimicrobianos é comum e, conseqüentemente, o risco de selecionar microrganismos resistentes é uma realidade (SANTOS, 2004).

#### *Uso de antibiótico na comunidade*

É razoável supor que as taxas de resistência em patógenos adquiridos na comunidade sejam resultantes da pressão seletiva do uso intensivo de antibiótico na população geral. O uso de antimicrobianos pode ser facilmente determinado em países desenvolvidos, medindo as vendas e realizando levantamentos das prescrições médicas. Entretanto, em países em desenvolvimento estes dados são menos precisos, pois é comum a prática da automedicação, como também o uso de doses inadequadas (KUNIN, LUI, 2002).

Estudos que descrevem a relação entre consumo de antimicrobianos e resistência em *E. coli* são discordantes, quanto à existência da evidência de uma associação positiva entre o consumo de antimicrobianos e resistência bacteriana (BARTOLONI et al., 2004; COLGAN et al., 2008; LIVERMORE et al., 2002). A utilização de antibióticos na comunidade difere do uso hospitalar em pontos importantes, especialmente no que se refere ao espaço, população e percentual de indivíduos que fazem uso dessas drogas. A eficácia da pressão seletiva exercida

pelo uso de antibióticos em locais amplos como na comunidade, onde o número de indivíduos que utiliza essas drogas de forma continuada é limitado, não é evidenciada consistentemente como no ambiente hospitalar.

Alguns estudos fornecem evidências que, semelhantemente ao uso hospitalar, a utilização de antibióticos na comunidade é responsável pela elevação das taxas de resistência. Na Islândia, Arason e colaboradores (1996) observaram uma associação entre o uso de antimicrobianos, especialmente, penicilinas, SXT e eritromicina, e o encontro de pneumococos resistentes em crianças portadoras do microrganismo na nasofaringe.

Porém, outros estudos não corroboram esta hipótese, como o realizado por Livermore e colaboradores (2002), na Inglaterra, onde foram avaliadas as tendências de resistência à ciprofloxacina em pacientes com infecção da corrente sanguínea e demonstrada que, apesar do declínio de prescrições de fluoroquinolonas, não houve mudança na alta taxa de resistência encontrada em *E. coli*. Também foi observado que a prevalência de resistência bacteriana entre pacientes jovens foi semelhante ou maior do que entre os pacientes idosos, embora os jovens utilizem menos fluoroquinolonas que os idosos. Dados de estudos em pacientes com bacteremia nos Estados Unidos apontam taxas de resistência similares ao estudo do Reino Unido, embora o consumo de fluoroquinolonas seja muito maior (GARAU et al., 1999).

Em outro trabalho realizado por Kahlmeter e colaboradores (2003), em indivíduos com ITU-AC, não houve associação estatisticamente significativa entre as taxas de resistência de isolados de *E. coli* e o consumo de amoxicilina-clavulanato, cefadroxil, fosfomicina, sulfonamidas e SXT. No trabalho de Colgan e colaboradores (2008), nenhuma associação foi encontrada entre a resistência ao SXT e o uso

deste antimicrobiano em pacientes com ITU-AC. No Reino Unido, apesar da diminuição na prescrição de SXT, as taxas de resistência entre os isolados de *E. coli* mantiveram-se elevadas (ENNE et al., 2001).

Na Bélgica, apesar da elevada taxa de prescrição a antibióticos, em especial, quinolonas, mesmo para ITU não complicada, não foram encontradas alterações nas taxas de resistência em dois estudos realizados na mesma região geográfica, com populações semelhantes e em períodos diferentes (1996 - 2006) para ciprofloxacina (1 - 0%), sulfametoxazol-trimetoprim (27 - 24%), nitrofurantoina (1 - 0%). Os autores supõem que o tratamento de curto prazo padronizado para as cistites, leve ao menor risco de seleção de resistência, e que pessoas saudáveis podem estar menos expostas ao uso de antibióticos. No que se refere ao aumento de resistência de ampicilina (27 - 37%), os autores acreditam, que possivelmente a ampla utilização do antibiótico para tratamento de infecções em vias aéreas superiores, seja responsável por esta diferença entre os períodos estudados (BACKER et al., 2008).

### ***Prevalência de Resistência***

Diversos estudos descrevem a prevalência da resistência bacteriana aos antimicrobianos nas ITU-AC. Contudo, alguns dados de susceptibilidade incluem isolados de infecções urinárias em pacientes hospitalizados e podem não refletir com precisão a prevalência da resistência ambulatorialmente. Assim, a verdadeira prevalência da resistência em alguns serviços de saúde é geralmente desconhecida ou superestimada com base nos dados hospitalares (COLGAN et al., 2008).

Na Espanha em 2007, Governado e colaboradores, estudando mulheres com cistite aguda por *E. coli*, encontraram taxas de resistência de 18% para ciprofloxacina e de 26% para SXT. Taxas maiores foram relatadas na Índia, onde

72% dos isolados eram resistentes à ciprofloxacina e 74% à SXT (KOTHARI, SAGAR, 2008). Pesquisadores no México, avaliando 652 isolados de *E. coli* de ITU-AC, mostraram taxas de resistência à ciprofloxacina de 25%, e de 59% e 13% para SXT e nitrofurantoína, respectivamente (GUARAJARDO-LARA et al., 2009).

No Brasil, vários estudos de vigilância têm reportado estimativas de resistência aos antimicrobianos de bactérias isoladas de ITU-AC. Em 2006, no Paraná, Bail e colaboradores mostraram 44% de resistência à SXT. Em São Paulo, Neto e colaboradores (2003) descreveram taxas de 50% para SXT, 22% para ciprofloxacina, 42% para cefalotina e 11% para nitrofurantoína. Na América Latina, o programa SENTRY mostrou uma frequência de resistência igual a 43% para SXT (GALES et al., 2000). Entre 2000 e 2003, avaliando 22.679 isolados de *E. coli* de ITU-AC em São Paulo, Kiffer e colaboradores (2007), relataram altas taxas de resistência para ampicilina (43%), SXT (34%) e ciprofloxacina (12%).

Na Bahia, Moreira e colaboradores (2006), avaliaram a resistência aos antimicrobianos em 581 isolados de *E. coli* em ITU-AC, no período de julho de 2001 a setembro de 2002. As maiores taxas de resistência foram para ampicilina (52%), seguida de SXT (43%) e ciprofloxacina 12%. Os resultados encontrados foram superiores aos reportados em outros estudos, como no Canadá onde a resistência a SXT foi de 19% e de 1% para ciprofloxacina (ZHANEL et al., 2000), e nos Estados Unidos, onde as taxas variaram entre 16 e 18% para SXT (GUPTA et al., 1999; 2001).

Outro fato alarmante é o surgimento, cada vez mais freqüente, da resistência concomitante a diferentes agentes antimicrobianos, resultando em isolados resistentes a múltiplos fármacos, denominados multi-droga resistentes (MDR). No ano de 2000, um estudo realizado nos Estados Unidos, com 461 isolados de ITU

apresentou uma taxa de 27% de resistência à ampicilina, com resistência concomitante à SXT. Destes 13% foram resistentes à nitrofurantoína e apenas 1% a ciprofloxacina (HOOTON et al., 2004).

A emergência de cepas produtoras de  $\beta$ -lactamases de espectro estendido (ESBL), limita o uso de cefalosporinas nas ITUs-AC e é também motivo de preocupação. Diversos estudos no Brasil e em outros países têm apontado para o aumento de cepas produtoras de ESBL isoladas na comunidade. São descritas taxas que variam entre 1,7% a 3,5% na Espanha e Brasil (CALBO et al., 2006; COLODNER et al., 2004; ESMERINO et al., 2003).

Estudos realizados no Quênia em pacientes com ITU atendidos em ambulatórios hospitalares, 36% dos isolados de *E. coli* eram MDR, sendo que 19% eram produtoras de ESBL, e 26% destes apresentaram resistência concomitante a fluoroquinolonas. Acredita-se que uma das razões para este achado seja a elevada taxa de prescrição de fluoroquinolonas para ITU em clínicas privadas e hospitais no Quênia. Outro estudo na Índia, com 531 amostras de urina, onde 361 isolados eram de *E. coli* de ITU-AC, descreve que 137 (26,9%) dos Gram negativos isolados foram produtores de ESBL (KARIUKI et al., 2007; KOTHARI, SAGAR, 2008).

O aumento da resistência bacteriana a vários antibióticos acarreta dificuldades no controle das infecções e contribui para a ascensão dos custos do tratamento destas infecções no sistema de saúde. As elevações de taxas de resistência variam geograficamente e necessitam de monitoramento para oferecer informações precisas para novas orientações de opções terapêuticas (ANDRADE et al., 2006; POLLETO, REIS, 2005). Na nossa comunidade, poucos levantamentos foram realizados sobre a frequência e as taxas de resistência ITU-AC, sendo os mais freqüentemente descritos referentes a ITU nosocomial.

## 1.5 - Diagnóstico

O diagnóstico das ITUs nem sempre é simples, necessitando anamnese, exame clínico e laboratorial. Muitas vezes, a sintomatologia pode ser confundida com outras patologias, podendo o paciente ser assintomático ou mesmo apresentar sintomatologia atípica. A relevância em estabelecer um diagnóstico preciso e precoce da infecção se deve ao fato deste ser um foco infeccioso importante, que pode evoluir com complicações como, bacteremia secundária e seqüelas renais (MACHADO et al., 1995).

### 1.5.1 - Urocultura

A urocultura é normalmente indicada em pacientes com sintomas de urgência miccional, freqüência ou disúria, em pacientes assintomáticos de alto risco (mulheres grávidas) para seguimento de terapia antimicrobiana, em pacientes sépticos e no monitoramento de pacientes com cateteres urinários (PEZZO, 1988). É um exame considerado de grande importância para o diagnóstico das ITUs, podendo indicar a presença e multiplicação bacteriana, bem como, permitir o isolamento e determinação do perfil sensibilidade aos antimicrobianos.

A cultura de urina semiquantitativa é o padrão de referência para o diagnóstico de infecção urinária, mas este exame tem alguns problemas práticos. São necessárias pelo menos 18 horas para a detecção do crescimento bacteriano em meios de cultura padronizados pelas técnicas microbiológicas. Isso significa que o diagnóstico é incerto para as primeiras 18-48 horas após a coleta da amostra, podendo levar a um tratamento retardado ou inadequado. É também considerado um método de alto custo e apresenta ainda a possibilidade do resultado ser

complicado pela presença da contaminação fecal de bactérias que colonizam a região do períneo e da uretra distal (SATO et al, 2005, WILLIAMS et al, 2010).

Diversas situações clínicas podem ocasionar diminuição do número de unidades formadoras de colônias (UFC) nas amostras de urina, mesmo com presença de sinais clínicos de infecção urinária. Entre elas, pielonefrite crônica, obstrução do trato urinário, estágio inicial da doença, uso prévio de antibióticos, presença de detergentes, acidez urinária, hiperhidratação, aumento da frequência da micção, rápido fluxo da urina (MACHADO et al., 1995; PEZZO, 1988). Stamm e colaboradores (1980) mostraram que apesar da urocultura ser considerada padrão ouro para diagnóstico das ITUs, muitos pacientes com disúria e aumento da frequência urinária, apresentavam resultados de uroculturas negativas, e em 29 a 32% dos casos, as culturas são consideradas contaminadas. Em função das dificuldades apresentadas na interpretação do resultado da urocultura, do tempo de liberação e do alto custo do exame, testes mais rápidos e de baixo custo podem ser especialmente úteis na triagem de casos agudos suspeitos de ITU, principalmente no ambulatório ou consultório médico (STAMM et al.,1980; HEILBERG, SCHOR, 2003). Além disso, os parâmetros resultantes da realização do sumário de urina são ainda largamente utilizados para guiar o tratamento empírico dessas infecções (YUONG, SOPER, 2001; SANTOS et al., 2007; THEODORE et al., 2009).

### 1.5.2 – Testes Rápidos

Alguns trabalhos corroboram o valor da uroanálise no diagnóstico de condições urológicas, tais como, cálculos, infecção do trato urinário e malignidade. Ela também pode alertar o médico para a presença de doenças sistêmicas que afetam os rins (SIMERVILLE et al., 2005). Vários testes rápidos são utilizados rotineiramente para fazer diagnóstico presuntivo de ITU, incluindo análise bioquímica da urina, teste de nitrito, contagem de leucócitos (piúria) e microscopia direta (Gram). Numerosos estudos foram publicados a respeito da utilidade desses testes em diagnosticar ITU (SHAW et al., 1998).

#### *Microscopia direta (Gram)*

Apesar de a urocultura quantitativa ser considerada o método padrão ouro para diagnóstico de infecção urinária, a maioria destas culturas, aproximadamente 80%, são negativas. A detecção de bacteriúria, com a análise de 10µL de urina não centrifugada e corada pelo método de Gram, apesar de ser um exame pouco realizado na prática clínica, pode auxiliar no diagnóstico das infecções urinárias e guiar o médico na escolha empírica da terapia antimicrobiana, principalmente em serviços que não dispõem de recursos para realização de cultura. (CARDOSO et al., 1998; MARTINELLI, ROCHA, 2003)

A microscopia direta corada pelo Gram é um método rápido, confiável e barato, capaz de estimar uma bacteriúria de  $10^5$  UFC/mL. Kass (1956) relatou que a presença de um ou mais organismos por campo de imersão em óleo, da urina, não centrifugada, tem uma sensibilidade de 85% quando correlacionados com uma contagem de colônias  $>10^5$  UFC/mL. Outros pesquisadores relataram uma sensibilidade variando de 94 a 97% para a microscopia direta, com valor preditivo

negativo de 99%. Robbins e colaboradores (1975) alertaram que, uma microscopia negativa de urina não centrifugada em paciente assintomático, associada a ausência de piúria, poderia eliminar a realização de urocultura. No entanto, devido à diminuição da sensibilidade em culturas com contagem  $<10^5$  UFC/mL, a grande maioria dos investigadores tem recomendado a microscopia direta apenas para pacientes previsivelmente com alta contagem de colônias.

A principal desvantagem freqüentemente apontada nesta metodologia é a baixa sensibilidade nas amostras com contagem inferior a  $10^5$  UFC, limitando seu uso nos pacientes atendidos no ambulatório com ITU não complicada. Entretanto, uma grande vantagem apontada é a boa correlação com bacteriúria significativa e poder fornecer informações sobre características tintoriais e morfológicas do microrganismo para direcionar a terapêutica antimicrobiana inicial (PEZZLO, 1982; WILSON, GAIDO, 2004).

Um estudo realizado no Paraná, entre 1994 a 1996, com 500 amostras de urina mostrou uma diminuição da sensibilidade do teste em determinadas situações clínicas como, disúria aguda em mulheres, infecções em crianças, infecções urinárias em homens e pacientes em uso de cateter vesical, onde pode ocorrer ITU com contagem inferior a  $10^5$  UFC/mL (CARDOSO, et al., 1998).

### *Piúria*

Entre os elementos avaliados no sumário de urina, a presença de leucócitos ou piúria com contagem superiores a 10.000 leucócitos/mL ou 10 leucócitos/campo, indica inflamação e invasão do trato urinário, podendo distinguir colonização ou contaminação, de infecção. A piúria é considerada como um bom indicador de bacteriúria, podendo auxiliar na indicação ou não da terapia empírica com

antimicrobianos. Entretanto, a presença isolada de piúria não é diagnóstico definitivo de ITU devido a outras causas de piúria sem bacteriúria, como tuberculose, infecção por fungos, *Chlamydia* sp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Lepstopira* sp., *Haemophilus* sp., anaeróbios, vírus, etc. Dentre as leucocitúrias de origem não infecciosa se destacam a nefrite intersticial, presença de corpo estranho, rejeição de transplante, terapia com ciclofosfamida, trauma gêrito-urinário, glomerulonefrite aguda e crônica, neoplasias, contaminação vaginal, lesões traumáticas, febre, pós-operatório e litíase (CARVALHAL et al., 2006). A piúria, portanto, não é considerado um critério definitivo para diagnóstico das infecções do trato urinário (WILSON, GAIDO, 2004), embora a piúria esteja presente na maioria das mulheres com cistite aguda (ECHOLS et al., 1999).

A piúria pode ser detectada e quantificada microscopicamente através da medida da taxa de excreção de leucócitos na urina, através da pesquisa de esterase leucocitária, contagem de leucócitos no hemocítômetro ou pela contagem de leucócitos no sedimento de amostras de urina centrifugadas. O método de contagem em câmara de hemocítômetro, embora não seja usado na rotina dos laboratórios clínicos (por não ser considerado prático), tem sido recomendado, por apresentar melhor correlação com as taxas de excreção de leucócitos na urina (CAMARGOS et al., 2004).

O teste de esterase leucocitária apresenta a vantagem de detectar tanto esterase em leucócitos intactos, como esterase liberada após lise da célula, sendo considerado um método preciso para quantificar piúria microscópica e medir a taxa de excreção urinária de leucócitos. Apesar de ser considerada uma boa alternativa na detecção de piúria, este teste pode produzir resultados falso-positivos quando a urina apresenta contaminação com bactérias presentes no líquido vaginal, em

amostra com eosinófilos ou *Trichomonas* sp., na presença de conservantes como ácido bórico ou de grandes quantidades de ácido ascórbico ou ácido oxálico e quando o paciente fez uso de antimicrobianos, tais como a cefalotina, cefalexina ou tetraciclina (WILSON, GAIDO, 2004)

A detecção de piúria no sedimento urinário diretamente no microscópio, apesar de ser um teste bastante utilizado na rotina, por ser considerado um método mais prático e de baixo custo, deve ser bem definido e padronizado, pois pode perder sua confiabilidade se não forem controlados alguns fatores que podem interferir no resultado do teste, entre eles, o volume de urina centrifugada, a velocidade e tempo de centrifugação, e o viés do observador (STAMM, 1983; WILSON, GAIDO, 2004).

Diferentes resultados de sensibilidade e especificidade do teste de piúria e de outros testes rápidos na detecção de ITU têm sido reportados. Em Porto alegre, um estudo com 675 amostras avaliando sumário de urina nas ITUs, mostrou que 68% das amostras apresentavam piúria e 93% bacteriúria, evidenciada pela microscopia direta. A microscopia direta foi considerada como melhor teste preditivo de ITU. A combinação entre os parâmetros de piúria e microscopia direta mostrou uma acurácia de 97%. Os autores chamam a atenção para limitações desta análise relacionadas à experiência do examinador (SANTOS et al., 2007).

Fihn (2003) aponta que a maioria dos pacientes com sintomas clássicos de ITU, com testes de nitrito e esterase leucocitária (testes de tiras) pode ser tratada sem a necessidade da obtenção de uma cultura de urina. A menos que algum dos fatores clínicos associados à infecção complicada (pielonefrite) esteja presente. Entretanto, enfatiza que um resultado negativo do teste não pode, de forma confiável, descartar uma infecção quando a probabilidade clínica é alta, e em tais

casos, é aconselhável a obtenção de uma cultura. A urocultura é também uma garantia de identificar os organismos incomuns ou resistentes em pacientes cujos sintomas não diminuem ou são recorrentes no prazo de duas a quatro semanas após a conclusão do tratamento.

### *Nitrito*

O teste do nitrito detecta a redução de nitrato para nitrito. Portanto, sugere infecção das vias urinárias causadas por microrganismos que reduzem o nitrato dietético pela enzima redutase produzida por enterobactérias, entre elas, *E. coli*. Entretanto, microrganismos como *P. aeruginosa*, *Enterococcus* spp. e *Staphylococcus saprophyticus* não permitem esta avaliação, pois não são produtoras da enzima de redução do nitrato (MARTINELLI, ROCHA, 2003; YOSHIDA et al., 2006).

Apesar de ser considerada bastante sensível e específica, a detecção de nitrito em amostras de urina cujas culturas apresentaram contagem de microrganismos  $>10^5$  UFC/mL, tem sensibilidade baixa. Existem dados variáveis quanto à sensibilidade e especificidade deste teste (TOSIELLO et al., 1999). Em 1981, nos EUA, Lenke e colaboradores relatam em seus resultados uma especificidade de 100% e sensibilidade de 22%. Em 2000, Van Nostrand e colaboradores encontraram 19% de sensibilidade e 95% de especificidade para o teste do nitrito, sugerindo uma limitação para seu valor como teste diagnóstico.

Outra restrição deste teste é que só pode ser detectado na primeira amostra da manhã (ou em amostra de urina cuja permanência na bexiga foi superior a quatro horas), que apresente bactérias em quantidades suficientes capazes de converter nitrato em nitrito e que tenham condições adequadas para que essa conversão

ocorra (SATO et al., 2005; YOSHIDA et al., 2006). Resultados negativos para o teste de nitrito, na presença de ITU, podem ser encontradas em situações onde há baixa contagem de UFC (TOSIELLO et al., 1999), presença de grande quantidade de ácido ascórbico, urobilinogênio, pH urinário inferior a seis e inibição do metabolismo bacteriano por antibióticos. Resultados com falsa detecção do nitrito são registrados em pacientes em uso de substâncias que tornam a urina vermelha, como analgésico ou a ingestão de beterraba, sendo, portanto recomendada cautela na interpretação do teste positivo (TOSIELLO et al., 1999; YOSHIDA et al., 2006).

Avaliando o desempenho dos testes de uroanálise, Patel e colaboradores (2005) analisaram 1.076 amostras de urina e compararam os resultados de uroanálise e cultura, concluindo que, a combinação de esterase leucocitária e nitrito alcançou um VPN de 96,7% e taxa de falso-negativo de 5%. Este grau de falsa negatividade foi menor do que o encontrado em um outro estudo na Bélgica com 420 amostras, realizado por Zaman e colaboradores (1998), onde os autores encontraram uma taxa de 22% de falso-negativos quando avaliaram esterase leucocitária e nitrito para o rastreamento de infecções do trato urinário em pacientes hospitalizados. Patel e colaboradores descrevem a uroanálise para ITU como um recurso valioso no diagnóstico da ITU, podendo resultar em uma melhor utilização dos recursos de laboratório e no auxílio na tomada de decisão clínica imediata.

Poucos estudos prospectivos avaliando o uso dos testes rápidos no diagnóstico das ITUs foram realizados em pacientes sintomáticos no Brasil. Neste estudo buscou-se comparar o desempenho dos testes rápidos de microscopia direta (Gram) e uroanálise (nitrito e piúria), verificando as precisões dos três métodos de exames de urina e as suas correlações com os resultados das uroculturas em pacientes com ITU. Assim, devido à grande importância e incidência destas

infecções, no presente estudo descrevemos o perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos de isolados de *Escherichia coli* de ITUs-AC e avaliamos o desempenho dos testes rápidos para o diagnóstico deste tipo de infecção.

## 2.0 – JUSTIFICATIVA

---

O surgimento de infecções causadas por patógenos multi-resistentes é considerado um dos maiores problemas de saúde pública dentre as doenças emergentes. O conhecimento do padrão de susceptibilidade aos antimicrobianos de cepas de *E. coli* isoladas em ITUs-AC, é indispensável para terapia empírica dos casos suspeitos de ITU. O método de referência para diagnóstico de ITU urocultura é demorado e pode levar ao atraso no início do tratamento destas infecções. Têm-se utilizado testes rápidos no diagnóstico presuntivo das ITUs, no entanto, estudos sobre validade e desempenho destes testes apresentam resultados que variam amplamente, portanto, é importante determinar qual a performance destes testes no nosso meio.

### **3.0 – OBJETIVOS**

---

#### **3.1 - Geral**

1. Estimar a prevalência de resistência aos antimicrobianos e avaliar o desempenho dos testes laboratoriais rápidos para diagnóstico das infecções não complicadas do trato urinário adquiridas na comunidade.

#### **3.2 - Específicos**

1. Descrever o perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos de *E. coli* isoladas de infecção do trato urinário adquiridas na comunidade.

2. Determinar os parâmetros de desempenho de testes rápidos no diagnóstico das infecções do trato urinário: sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e negativo.

3. Avaliar a concordância entre testes rápidos e urocultura utilizados no diagnóstico das infecções do trato urinário.

#### 4.0 – METODOLOGIA

---

Este trabalho foi conduzido no Laboratório de Microbiologia Clínica, de um hospital da rede privada da cidade de Salvador- Bahia, no período de julho de 2008 a julho 2009. Os dados foram analisados e tabulados no Laboratório de Epidemiologia Molecular e Bioestatística do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz – FIOCRUZ, Bahia.

Foram incluídas no estudo todas as cepas de *Escherichia coli* isoladas de pacientes com diagnóstico de ITU, atendidos na unidade de emergência em um hospital da rede privada durante o período de realização do trabalho.

Para atingir os objetivos propostos foram conduzidos dois estudos: I - Avaliação do perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos e II - Avaliação do desempenho dos testes rápidos para diagnóstico das infecções do trato urinário.

## **4.1 – Estudo I: Avaliação do perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos**

### **4.1.1 - Desenho de Estudo**

Estudo de corte-transversal para avaliar o perfil de sensibilidade de *E. coli* isoladas em pacientes atendidos no serviço de emergência do hospital.

### **4.1.2 - População do Estudo**

Foi selecionada amostra consecutiva de todas as culturas de urina positivas em pacientes ambulatoriais com infecção do trato urinário por *E. coli*, isoladas no laboratório de um hospital da rede privada no período de julho de 2008 a julho de 2009.

### **4.1.3 - Critérios de Inclusão**

Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, sem restrições de idade e com ITU definida por urocultura positiva.

### **4.1.4 - Critérios de Exclusão**

Pacientes com internamento ou procedimento urológico hospitalar nos últimos 30 dias e pacientes com episódios de ITU que tenha sido previamente incluído neste estudo.

### **4.1.5 - Isolamento de *E. coli***

#### *Coleta e Transporte*

A coleta da urina foi orientada por um profissional habilitado, sendo realizada no próprio laboratório, para minimizar a contaminação e o tempo entre a obtenção da amostra e o processamento. O volume mínimo aceitável foi de 10mL em adultos e 5ml em crianças. As amostras foram transportadas em temperatura ambiente (18 – 28°C) e processadas em no máximo 1 hora.

*Adultos* - As amostras de urina foram obtidas em coletor estéril fornecido pelo laboratório no próprio serviço. Cada paciente foi orientado a realizar uma higiene prévia da região genital e, em seguida, coletar a urina do jato médio, desprezando o primeiro jato.

*Crianças* - Foi utilizado coleta com saco estéril, após realização de assepsia local, realizada pelo profissional responsável pela coleta. O saco coletor foi trocado a cada 30 minutos, após renovação de assepsia local, caso não tenha sido possível obter a amostra.

#### *Urocultura*

A amostra de urina foi homogeneizada e em seguida, por meio de alça calibrada de 0,001 mL (1/1000) foi semeada em meio ágar Sangue de carneiro a 5% e ágar MacConkey por meio de técnica semiquantitativa. Após semeadura, as placas foram incubadas em estufa bacteriológica a 35-36°C por 18 a 24 horas e examinadas para quantificação e identificação do microrganismo presente. Amostras que não apresentavam crescimento após 24 horas de incubação foram incubadas por mais 24 horas, totalizando 48 horas antes de serem consideradas como negativas.

Uroculturas que apresentavam crescimento de colônias com características morfológicas semelhantes foram avaliadas e quantificadas, multiplicando-se o número de colônias crescidas nas placas por 1.000. Placas que apresentavam contagem  $\geq 10^5$  UFC/mL, com fermentação da lactose e características morfológicas de *E. coli*, foram selecionadas para identificação e realização do teste de susceptibilidade a antimicrobianos, utilizando o sistema automatizado WalkAway –

Microscan® (Siemens - Califórnia) com painéis NUC 45 para trato urinário (FOXMAN, et al, 2000; OPLUSTIL, et al, 2004).

#### **4.1.6 - Testes de Susceptibilidade aos Antimicrobianos**

O perfil de susceptibilidade a antimicrobianos foi determinado para 22 antibióticos (amicacina, amoxicilina+clavulanato, ampicilina+sulbactam, ampicilina, aztreonam, cefazolina, cefepime, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, cefuroxima, cefalotina, ciprofloxacina, ertapenem, gentamicina, imipenem, levofloxacina, nitrofurantoina, piperacilina+tazobactam, tetraciclina, tobramicina e sulfametoxazol-trimetoprim), através de método de microdiluição em placa, utilizando o painel NUC 45 para trato urinário, no sistema automatizado WalkAway – Microscan® (Siemens - Califórnia), seguindo os critérios de padronização do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), as cepas foram classificadas nas categorias sensível e resistente (CLSI 2008; CLSI, 2009).

Foram utilizadas duas técnicas para preparo da turvação do inóculo e realização do teste de susceptibilidade aos antimicrobianos:

*Método de Crescimento* - Esta metodologia foi utilizada para amostras, cujas placas tinham mais de 24 horas de crescimento, seguindo as recomendações do CLSI. Com auxílio de uma alça bacteriológica, três a quatro colônias com a mesma morfologia foram inoculadas em 3 mL de BHI e incubadas a 35°C por 4 a 6 horas, com a finalidade de obter uma suspensão com turvação equivalente a 0,5 da escala de McFarland ( $1,5 \times 10^8$  UFC/mL). O inóculo foi ajustado no turbidímetro, em seguida, foi transferida uma alíquota de 100ul para 25 mL de água Pluronic-D, homogeneizada e dispensada no painel, conforme recomendações do fabricante.

*Método de Suspensão Direta* - Foi utilizada em amostras, cujas placas não ultrapassavam 24 horas de crescimento. Quatro a cinco colônias morfológicamente similares e bem isoladas, foram diluídas em 3 mL de salina estéril a 0,85%, até atingir uma turbidez equivalente à escala de 0,5 de McFarland, ajustada no turbidímetro e seguido o mesmo protocolo usado para o método de crescimento.

#### **4.1.7- Controle de Qualidade**

O controle de qualidade da identificação e avaliação do teste de susceptibilidade a antimicrobianos foi realizado com a cepa *E. coli* ATCC 25922. O teste foi realizado semanalmente, seguindo os mesmos critérios utilizados para os testes dos pacientes e utilizando o mesmo tipo e lote do painel. Todas as etapas de realização do controle de qualidade e dos testes do estudo seguiram a padronização estabelecida pelo CLSI (CLSI, 2008; CLSI, 2009).

#### **4.1.8 - Análise Estatística**

As informações sócio-demográficas e os resultados dos testes de susceptibilidade aos antimicrobianos foram digitados num banco de dados e checados quanto a possíveis erros de entrada e inconsistências. A proporção de isolados resistentes foi calculada dividindo o número de amostras que eram resistentes a cada agente antimicrobiano pelo total de microrganismos que foram testados contra aquele antimicrobiano. A significância estatística das diferenças entre duas ou mais proporções foi avaliada através do teste do Qui-quadrado, as diferenças entre médias foram avaliadas através do teste de t de Student. Foram

considerados significativos estatisticamente os resultados com  $p < 0,05$  (bi-caudal).

As análises e testes foram realizados com o programa Stata versão 11 ®.

## **4.2 – Estudo II: Avaliação do desempenho dos testes rápidos para diagnóstico das infecções do trato urinário.**

### **4.2.1 - Desenho de Estudo**

Estudo de validade e confiabilidade de testes rápidos para diagnóstico das infecções do trato urinário.

### **4.2.2 - População do Estudo**

Todos os casos de ITU identificados no primeiro estudo foram considerados casos confirmados. Para cada um desses casos, foi escolhido um controle negativo atendido no mesmo serviço, pareado por sexo e faixa etária, selecionando o primeiro paciente com numeração imediatamente acima ou abaixo do caso.

### **4.2.3 - Testes Rápidos Laboratoriais**

Foram avaliados os seguintes testes rápidos laboratoriais: microscopia direta (Gram), nitrito e piúria. Todos paciente atendidos no setor de pediatria ( $\leq 14$  anos) realizavam os três testes. Nos pacientes atendidos na unidade de adultos ( $\geq 15$  anos), os testes de nitrito e piúria também eram sempre realizados, entretanto, o teste de microscopia direta (Gram) só foi realizado quando indicado pelo médico assistente (casos com sintomatologia incompleta ou atípica para ITU).

#### *Coleta e Transporte*

A coleta da urina foi orientada por um profissional habilitado, sendo realizada no próprio laboratório, para minimizar a contaminação e o tempo entre a obtenção da amostra e o processamento. O volume mínimo aceitável foi de 10mL em adultos

e 5ml em crianças. As amostras foram transportadas em temperatura ambiente (18 – 28 °C) e processadas em no máximo 1 hora.

*Adultos* - As amostras de urina do jato médio foram coletadas em coletor estéril fornecido pelo laboratório no próprio serviço, após realização pelo paciente de uma higiene prévia da região genital, e orientação para desprezar o primeiro jato.

*Crianças* - Foi feita a coleta utilizando-se saco estéril, após realização de assepsia local, realizada pelo profissional responsável pela coleta. O saco coletor foi trocado a cada 30 minutos após renovação de assepsia local, caso não se tenha conseguido obter a amostra.

#### *Microscopia direta*

O teste foi realizado seguindo o seguinte procedimento: após homogeneização da amostra não centrifugada, uma alça com 10µl de urina foi colocada no centro de uma lâmina de vidro, em uma área padrão de aproximadamente 1,5 mm de diâmetro. Após secagem à temperatura ambiente e fixação pelo calor, a lâmina foi corada utilizando a metodologia de Gram. As lâminas foram avaliadas por microscopia, em objetiva de imersão (100x) para a presença de microrganismos. O teste foi considerado positivo quando era encontrado uma ou mais bactéria/campo, após observação de, no mínimo, vinte campos na objetiva de imersão.

#### *Nitrito*

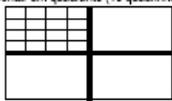
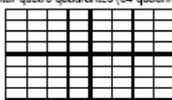
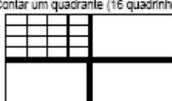
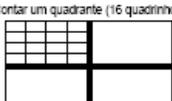
Uma fita para uroanálise Combur Test® M (ROCHE Diagnostics) foi imersa por aproximadamente 1 minuto na amostra de urina não centrifugada, retirado o excesso

e realizada a leitura no analisador automatizado URISYS® 1800 (ROCHE Diagnostics). A intensidade da reação era detectada pela medida da percentagem de luz refletida. A leitura do teste foi liberada após 60 segundos e o resultado mostrado no visor do analisador como positivo ou negativo.

### *Piúria*

A detecção de leucócitos foi realizada após centrifugação da amostra a 2500 rpm, por 10 minutos, desprezando o sobrenadante até obter 0,5 a 1 mL de sedimento. Em seguida uma alíquota do sedimento foi depositada em uma câmara (Neubauer Reichert, Buffalo, NY) e examinada no microscópio para contagem de leucócitos, segundo o método de Addis (CARRAZZA, ANDRIOLO, 2000; VALADA, 1993). Após a contagem, foram realizados os cálculos para obtenção dos resultados finais (Quadro 1). O teste foi considerado positivo para amostras com resultados acima de 10.000 leucócitos/mL.

**Quadro 1. Fatores de multiplicação para cálculos dos valores de Leucócitos.**

VALOR URINÁRIO	PROCEDIMENTO	CONTAGEM NA CÂMARA	CÁLCULO: MULTIPLICAR Nº DE LEUCÓCITOS OU HEMÁCIAS
Volume maior que 10 ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Centrifugar 10ml a 2000rpm/ 10min.</li> <li>* Deixar 0,5 ml de sobrenadante com o concentrado.</li> <li>* Homogeneizar</li> </ul>	Contar um quadrante (16 quadrinhos) 	<b>500</b>
Volume menor que 10 ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Urina direta</li> <li>* Não centrifugar</li> <li>* Homogeneizar</li> </ul>	Contar quatro quadrantes (64 quadrinhos) 	<b>2.500</b>
Urina rica em leucócitos e/ou Hemácias  Qualquer volume	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Urina direta</li> <li>* Não centrifugar</li> <li>* Homogeneizar</li> </ul>	Contar um quadrante (16 quadrinhos) 	<b>10.000</b>
Urina muito rica em leucócitos e/ou Hemácias  Qualquer volume	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Diluir a Urina 1/10:</li> <li>* 0,1 ml de urina + 0,9 ml de salina</li> <li>* Homogeneizar</li> </ul>	Contar um quadrante (16 quadrinhos)  <small>Obs: Se necessário contar os quatro quadrantes tirar a média e multiplicar por 100000</small>	<b>100.000</b>

#### 4.2.4 - Controles de qualidade

Os controles de qualidade dos testes de piúria e nitrito foram realizados diariamente utilizando amostras padronizadas (Urina EA do Controle de Qualidade para Laboratórios - CRONTROLAB), composto de dois testes: Nível I (patológico) e Nível II (normal). Para microscopia direta, foi utilizado controle de qualidade diário de coloração de Gram, utilizando cepas ATCC de *Escherichia coli* 25922 e *Staphylococcus aureus* 25923.

#### 4.2.5 - Análise estatística

Para avaliar o desempenho dos testes rápidos foram calculados os seguintes parâmetros: sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e acurácia com seus respectivos intervalos de confiança (IC 95%) (Anexo 1). Utilizamos a urocultura como método de referência. Os VPP e VPN foram calculados na prevalência de ITU igual a 50% (presente estudo) e nas prevalências de 30% e 10%. Em seguida, os testes foram comparados quanto à concordância, dois a dois, calculando para cada par de testes examinado o correspondente valor do índice de Kappa (Anexo1). Os valores encontrados foram classificados de acordo com a tabela no Quadro 2. Em todos os cálculos, foi utilizado o programa Epi-Info (Versão 6.04b).

**Quadro 2. Nível de exatidão de classificação conforme o valor de índice Kappa.**

$K = 0,2$	Ruim
$0,2 < K = 0,4$	Razoável
$0,4 < K = 0,6$	Bom
$0,6 < K = 0,8$	Muito Bom
$K = 0,8$	Excelente

Fonte: LADIS, KOCH, 1977

## **5.0 - CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

---

O presente projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz. A análise dos dados e todos os testes do estudo foram realizados sem conhecimento da identidade dos pacientes.

## 6.0 - RESULTADOS

---

### 6.1- Estudo I: Avaliação do perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos

Um total de 411 cepas de *E. coli*, não duplicadas, isoladas consecutivamente de pacientes com ITU comunitária no período de julho de 2008 a julho de 2009 foram avaliadas. A amostra era formada de 342 (83%) adultos e 69 (17%) crianças. A distribuição dos casos por sexo foi semelhante nos adultos e nas crianças. A maioria dos adultos pertencia ao sexo feminino 290 (85%). Em relação às crianças, 57 (83%) pertenciam ao sexo feminino e 12 (17%) ao masculino (Figura1).

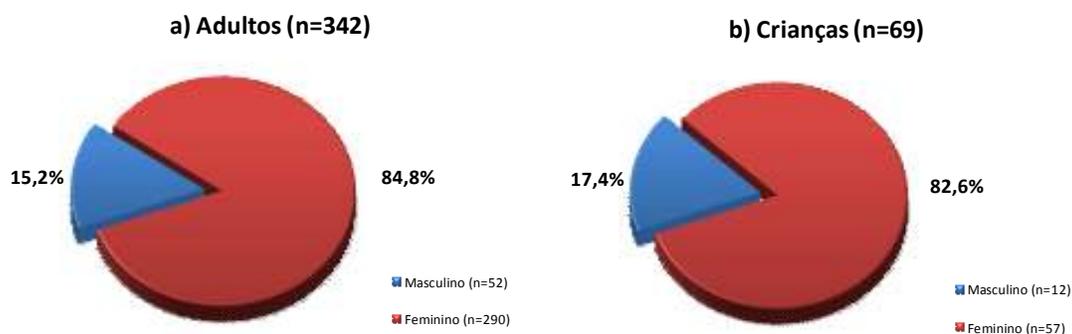


Figura 1. Distribuição por sexo entre adultos (a) e crianças (b) com infecções urinárias adquiridas na comunidade.

A distribuição temporal dos 411 episódios de ITUs é apresentada na Figura 2. A frequência de casos variou durante o período estudado, os meses com maior número de casos foram outubro, novembro, fevereiro e março.

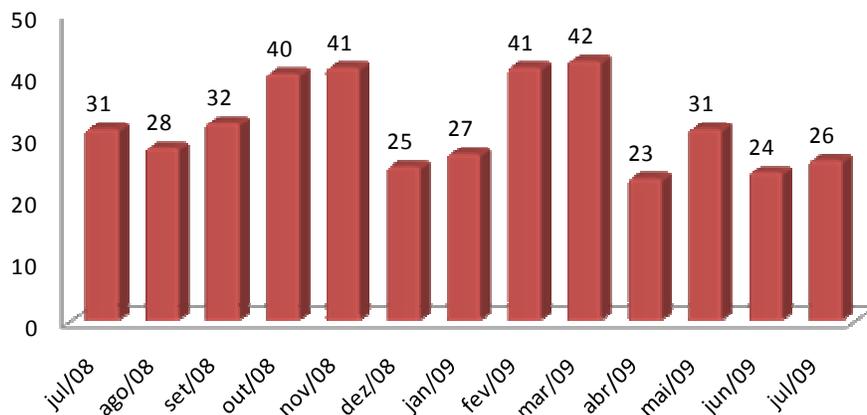


Figura 2 - Distribuição do número de episódios de infecção do trato urinário durante o período do estudo, Salvador, Brasil.

Na estratificação por sexo e faixa etária (Figura 3), um maior número de casos ocorreu em mulheres nos meses de fevereiro, março, outubro e novembro, e entre os homens em fevereiro, novembro e dezembro. Já entre as crianças, o maior número de casos foi observado nos meses de março, maio e outubro.

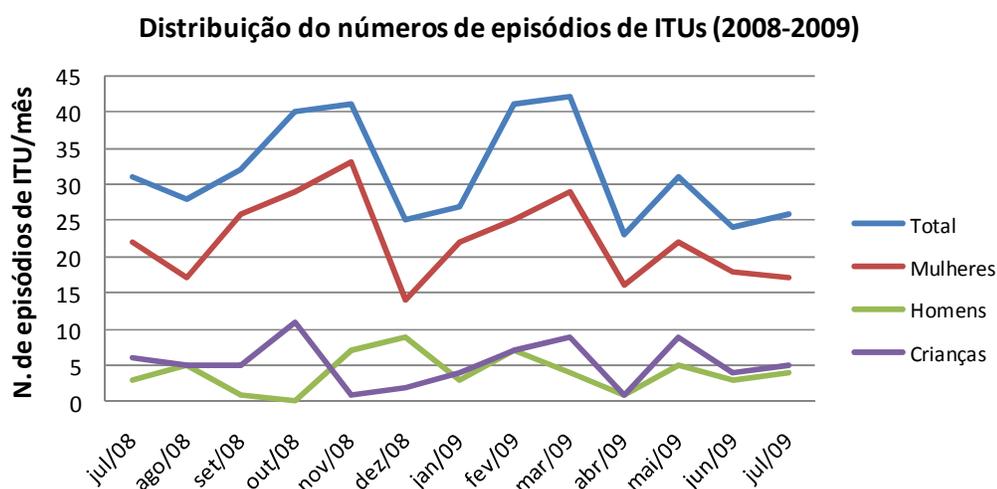


Figura 3 – Distribuição do número de episódios de infecção do trato urinário durante o período do estudo, estratificado por sexo e faixa etária.

A idade dos pacientes variou de 0 a 97 anos, com média no sexo masculino (43 anos) superior a do sexo feminino (34 anos),  $p = 0,004$  (Tabela 1). Na análise da distribuição das faixas etárias dos pacientes, o maior número de casos de ITU ocorreu em pacientes adultos do sexo feminino com 30-39 anos (23%), no grupo masculino ocorreu na faixa  $\geq 60$  anos (24%).

**Tabela 1. Distribuição (%), por faixa etária e sexo, de 411 pacientes com infecção do trato urinário adquirida na comunidade em um hospital da rede privada, Salvador, Brasil, 2008-2009.**

Idade	Feminino (n=347)	Masculino (n=64)	Valor de p
Média (DP)	34 (23)	43 (27)	<b>0,004<sup>a</sup></b>
Mediana [25% - 75%]	32 [19 - 47]	47 [29 - 62]	<b>0,003<sup>b</sup></b>
<b>Faixa etária (anos)</b>			
≤ 6	16	19	
7 - 17	7	2	
18 - 29	19	5	
30 - 39	23	14	<b>0,001<sup>c</sup></b>
40 - 49	12	17	
50 - 59	7	19	
≥ 60	16	24	

DP= Desvio padrão

<sup>a</sup> Teste t-Student

<sup>b</sup> Teste da Mediana

<sup>c</sup> Teste Qui-quadrado

Na tabela 2, apresentamos o perfil de susceptibilidade dos 411 isolados de *E. coli*. As taxas de resistência para os antimicrobianos testados não diferiram significativamente entre homens, mulheres e crianças. Apesar dos nossos dados sugerirem que as taxas de resistências a fluoroquinolonas sejam menores entre as crianças (1%) comparadas aos homens (10-11%) e mulheres (9-10%).

No geral, os antimicrobianos com maior taxa de resistência foram ampicilina (49%), ampicilina-sulbactam (41%), sulfametoxazol-trimetoprim (36%), cefalotina (33%), tetraciclina (26%) e ciprofloxacina (9%).

**Tabela 2. Prevalência (%) de resistência a antimicrobianos em 411 isolados de *Escherichia coli* de pacientes com infecção do trato urinário adquirida na comunidade, Salvador, Brasil, 2008-2009.**

Antimicrobianos	Total (n=411)	Mulheres (n=290)	Homens (n=52)	Crianças <sup>a</sup> (n=69)	valor de p <sup>b</sup>
Amicacina	0	0	0	1	0,083
Amoxicilina+calvulanato	8	8	8	6	0,917
Ampicilina+sulbactam	41	39	46	45	0,395
Ampicilina	49	47	54	52	0,092
Aztreonam	0	0	0	0	-
Cefazolina	5	5	8	1	0,521
Cefepime	0	0	0	0	0,811
Cefotaxima	0	0	0	0	-
Ceftazidima	0	0	0	0	-
Ceftriaxona	0	0	0	0	-
Cefuroxima	0	0	0	2	0,083
Cefalotina	33	32	34	37	0,707
Ciprofloxacina	9	10	11	1	0,063
Ertapenem	0	0	0	0	-
Gentamicina	2	1	2	3	0,488
Imipenem	0	0	0	0	-
Levofloxacina	8	9	10	1	0,088
Nitrofurantoina	1	1	4	1	0,165
Piperacilina+tazobactam	1	1	2	0	0,543
Tetraciclina	26	26	25	19	0,460
Tobramicina	1	1	2	3	0,316
Sulfametoxazol+trimetoprim	36	37	27	38	0,676

<sup>a</sup> Idade ≤6 anos

<sup>b</sup> Teste Qui-quadrado

As taxas de resistência do presente estudo (2008-2009), em comparação com aquelas reportadas em estudo previamente realizado em Salvador (2001-2002) (MOREIRA et al., 2006) são apresentadas na Tabela 3.

A prevalência de resistência não mudou significativamente para os antimicrobianos comparados, exceto para cefalotina cuja prevalência aumentou em 2,5 vezes e para amicacina e sulfametoxazol+trimetoprim cujas taxas de resistência diminuíram no intervalo de tempo de aproximadamente seis a sete anos entre os dois estudos.

**Tabela 3. Comparação da prevalência (%) de resistência a antimicrobianos em *Escherichia coli* isoladas de pacientes com infecção do trato urinário adquirida na comunidade, Salvador, Brasil,**

Antimicrobianos	Moreira et al, 2001-2002 <sup>a</sup> (n=544)	Presente estudo, 2008-2009 (n=411)	Valor de p <sup>b</sup>
Amicacina	3	0	<b>0,006</b>
Ampicilina	52	49	0,430
Cefepime	1	0	0,14*
Ceftidima	1	0	0,14*
Cefalotina	13	33	<b>0,000</b>
Ciprofloxacina	12	9	0,080
Gentamicina	2	2	0,690
Nitrofurantoina	4	1	0,040
Sulfametoxazol-trimetoprim	43	36	<b>0,020</b>

<sup>a</sup> Moreira et al, 2006

<sup>b</sup> Teste Qui-quadrado

\* Teste Exato de Fisher

Na tabela 4, apresentamos a distribuição do número de resistências aos antimicrobianos dos isolados de *E. coli* avaliados. Entre os 411 isolados de *E. coli*, 160 (39%) foram sensíveis a todos antimicrobianos testados, variando de 34% nas crianças a 40% nas mulheres. Quarenta e quatro (11%) foram resistentes a apenas um antibiótico e 35 (9%) a dois. No total, 172 (42%) dos isolados apresentaram resistência a três ou mais antimicrobianos, sendo considerados neste estudo como multidroga-resistentes (MDR). Não houve diferença significativa na distribuição do número de resistência entre homens, mulheres e crianças.

**Tabela 4. Distribuição (%) de resistência a antimicrobianos em 411 *Escherichia coli* isoladas de pacientes com infecção do trato urinário adquiridas na comunidade, Salvador, Brasil, 2008-2009.**

n° de antimicrobianos <sup>a</sup>	n (%)	Mulheres (n=290)	Homens (n=52)	Crianças <sup>b</sup> (n=69)	Valor de p <sup>c</sup>
0	160 (39)	40	38	34	0,551
1	44 (11)	11	8	13	
2	35 (9)	9	12	6	
3	47 (11)	9	13	19	
4	58 (14)	14	13	16	
5	31 (8)	9	2	6	
6	18 (4)	4	6	3	
≥7	18 (4)	4	8	3	

<sup>a</sup> Total de antimicrobianos testados para os quais os isolados exibiram resistência.

<sup>b</sup> Idade ≤ 6 anos

<sup>c</sup> Teste Qui-quadrado

Os fenótipos mais comuns entre os 165 isolados com resistência a mais de três antimicrobianos (MDR) e as principais combinações entre os antimicrobianos testados estão listados na tabela 5. A resistência concomitante a ampicilina +sulbactam, ampicilina e sulfametoxazol+trimetoprim foi o fenótipo mais comum entre os isolados com resistência a três antimicrobianos, correspondendo a 45% do total deste grupo. Considerando que o número de possíveis combinações a três antimicrobianos neste grupo é de 455, cada fenótipo teria uma frequência esperada de 0,2 (1/455). Portanto, a frequência deste fenótipo de multiresistência foi muito maior do que o esperado se estas combinações ocorressem fortuitamente. O mesmo padrão onde um determinado fenótipo de resistência predomina em comparação com as demais combinações possíveis, de multiresistência, foi observado em todas as demais categorias de MDR.

Os fenótipos mais comuns de multidroga-resistência exibiam a conservação de um núcleo de antimicrobianos (SAM+AMP+SXT), ao qual eram, sucessivamente, acrescentadas novas resistências a outros antimicrobianos.

**Tabela 5. Fenótipos de resistência a antimicrobianos em 165 isolados de *Escherichia coli* multidroga-resistentes (MDR), Salvador, Brasil, 2008-2009.**

n° de resistências aos antimicrobianos <sup>a</sup>	Número de possíveis combinações <sup>b</sup>	Padrões de combinações	Número de isolados	% observado dentro do grupo	% esperado dentro do grupo
3 (n=47)	455	SAM+AMP+SXT	21	45	0,2
		SAM+AMP+CFL	11	21	
4 (n=58)	1365	SAM+AMP+SXT+CFL	17	29	0,08
		SAM+AMP+SXT+TET	16	28	
5 (n=31)	3003	SAM+AMP+SXT+CFL+TET	18	55	0,03
		SAM+AMP+SXT+CFL+AMC	5	16	
6 (n=18)	5005	SAM+AMP+SXT+CFL+TET+AMC	6	33	0,02
		SAM+AMP+SXT+CFL+AMC+CFZ	3	17	
≥7 (n=18)	6435	SAM+AMP+SXT+CFL+TET+CIP+LVX	3	17	0,02
		SAM+AMP+SXT+CFL+TET+AMC+CIP+LVX	2	11	

SAM = Ampicilina+sulbactam; AMP=Ampicilina;SXT = Sulfametoxazol-trimetoprima; CFL=Cefalotina; TET = Tetraciclina; AMC=Amoxicilina.+clavulanato; CFZ=Cefazolina; CIP = Ciprofloxacina; LVX=Levofloxacina.

<sup>a</sup>Total de antimicrobianos testados para os quais os isolados exibiram resistência.

<sup>b</sup>Total de combinações possíveis de n elementos tomados p a p, onde n=15 antimicrobianos testados com relevância para o tratamento das ITU-AC e p= número de resistência

$$C_{n,p} = \frac{n!}{p!(n-p)!}, \text{ onde } 0 \leq p \leq n$$

## 6.2 - Estudo II: Avaliação do desempenho dos testes rápidos para diagnóstico das infecções do trato urinário.

Um total de 822 amostras de urina foram incluídas neste estudo, onde 411 foram consideradas negativas para o diagnóstico de ITU e 411 positivas. Na tabela 6, são comparados os testes rápidos de microscopia direta (Gram), piúria e nitrito com a urocultura (teste padrão). A microscopia direta foi solicitada pelo médico e realizada em 146 de 411 amostras positivas (35%) e em 165 de 411 amostras negativas (40%). Em 11(1,3%) de todas as amostras estudadas não foi realizado o teste de piúria e em 24 (2,9%) não foi realizado o teste de nitrito por conta de problemas técnicos.

**Tabela 6. Comparação da urocultura (teste padrão) e testes rápidos em 411 amostras de ITU e 411 não ITU, Salvador, 2008-2009.**

Urocultura	Microscopia direta			Piúria			Nitrito		
	Positivo	Negativo	Total	Positivo	Negativo	Total	Positivo	Negativo	Total
<b>Positiva</b>	106 (73%)	40 (27%)	146	378 (95%)	22 (5%)	400	174 (45%)	215 (55%)	389
<b>Negativa</b>	11 (7%)	154 (93%)	165	141(34%)	270 (66%)	411	4 (1%)	405 (99%)	409

A capacidade dos testes avaliados para indicar infecção urinária foi determinada pelo cálculo da sensibilidade, especificidade e acurácia, com os respectivos intervalos de confiança 95% (IC). Os resultados desses parâmetros são apresentados na tabela 7. No geral, a acurácia foi maior para microscopia direta (84%), seguido de piúria (80%) e nitrito (73%). A sensibilidade dos testes variou de 45 a 95% e a especificidade de 66 a 99%. A maior sensibilidade foi obtida para piúria e a maior especificidade foi observada para o teste de nitrito.

**Tabela 7. Sensibilidade, especificidade e acurácia com seus respectivos intervalos de confiança 95% (IC95%) de testes rápidos no diagnóstico das infecções do trato urinário, Salvador, Brasil, 2008-2009.**

Testes	Sensibilidade	Especificidade	Acurácia (%)
	% IC 95%	% IC 95%	% IC 95%
Microscopia (Gram)	73 (65 - 80)	93 (88 - 97)	84 (79 - 88)
Piúria	95 (92 - 97)	66 (61 - 70)	80 (77 - 83)
Nitrito	45 (40 - 50)	99 (98 - 100)	73 (69 - 76)

Na tabela 8, estão listados os parâmetros de sensibilidade e especificidade de testes rápidos reportados em alguns estudos prévios em comparação com as nossas estimativas. Em relação ao teste de microscopia direta, a taxa de sensibilidade do nosso estudo (73%) foi um pouco superior àquelas reportadas no Brasil (53 a 69%) e inferior às taxas encontradas nos estudos internacionais (81 a 93%). A nossa taxa de especificidade (93%) foi semelhante à maioria dos estudos comparados.

No teste de piúria, a taxa de sensibilidade do presente estudo (95%) foi superior aos demais estudos apresentados (25 a 82%). A especificidade deste teste, no entanto, foi inferior às estimativas dos estudos realizados tanto no Brasil, como em outros países.

A taxa de sensibilidade do teste de nitrito do nosso trabalho (45%) encontra-se dentro dos limites das taxas de outros levantamentos (33 a 79%). A especificidade do teste de nitrito foi alta (99%) e comparável à maioria das demais estimativas (81 a 98%).

**Tabela 8. Sensibilidade e especificidade dos testes rápidos (%) na detecção de infecção do trato urinário em estudos prévios.**

Estudos	Microscopia direta		Piúria		Nitrito	
	Sensibilidade	Especificidade	Sensibilidade	Especificidade	Sensibilidade	Especificidade
<b>Brasil</b>						
Martino et al, 2002	69	98	56	85	42	97
Carvalho et al, 2006	NR	NR	80	83	69	90
Santos et al, 2007	53	99	82	96	39	99
<b>Internacionais</b>						
Bachman et al, 1993	92	89	25	99	50	97
Shaw et al, 1998	81	97	82	87	79	97
Zaman et al, 1998	92	60	74	76	33	94
Othman et al, 2003	84	54	80	76	56	81
Zorc et al, 2005	93	95	77	89	50	98
<b>Presente estudo</b>	73	93	95	66	45	99

NR - não relatado

Apresentamos na tabela 9, os resultados do valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) dos testes de microscopia, nitrito e piúria, na prevalência de ITU igual a 50% (presente estudo), e nas prevalências de 30% e 10%. O maior VPP encontrado foi para o teste de nitrito, que variou de 91 a 98%, conforme a prevalência de ITU, enquanto, o teste de piúria exibiu o menor VPP (23 a 73%). O maior VPN correspondeu ao teste de piúria e o menor VPN ao teste de nitrito.

**Tabela 9. Valor preditivo positivo e negativo (%) de testes rápidos em diferentes prevalências de infecções do trato urinário, Salvador, Brasil, 2008-2009.**

Testes	Valor Preditivo Positivo			Valor Preditivo Negativo		
	Prevalência	Prevalência	Prevalência	Prevalência	Prevalência	Prevalência
	50%	30%	10%	50%	30%	10%
Microscopia direta (Gram)	91%	82%	55%	79%	89%	97%
Piúria	73%	54%	23%	92%	97%	99%
Nitrito	98%	98%	91%	65%	98%	99%

O grau de concordância entre os testes rápidos avaliados foi estimado através do índice de Kappa. Os testes de microscopia direta e nitrito apresentaram boa concordância (Kappa = 0,51), assim como os testes de microscopia direta e piúria

(Kappa = 0,47). A menor concordância foi observada entre os testes de nitrito e piúria (Kappa = 0,25) (Tabela 10).

**Tabela 10. Índice de Concordância de Kappa para testes rápidos no diagnóstico de infecções urinárias da comunidade, Salvador, Brasil, 2008-2009.**

<b>Parâmetros</b>	<b>Microscopia direta (Gram)</b>	<b>Nitrito</b>	<b>Piúria</b>
Microscopia (Gram)	-	0,51	0,47
Nitrito	-	-	0,25

Na Tabela 11, os VPPs e VPNs das combinações de resultados de testes rápidos são apresentados. Os resultados positivos do teste de nitrito combinados à microscopia direta ou à piúria alcançaram os maiores VPPs. Na combinação de microscopia e nitrito, o VPP (100%) não foi diferente, quando os dois testes foram positivos ou apenas nitrito isoladamente. Entretanto, o resultado positivo apenas para a microscopia mostrou um VPP menor (79%).

Avaliando a combinação de microscopia com piúria, o maior valor de VPP foi visto quando ambos os testes foram positivos (93%), este valor caiu pela metade quando apenas um dos testes foi positivo, 42 a 43%. Na combinação de nitrito e piúria, a positividade dos dois testes ou apenas para piúria, apresentou maiores valores de VPP, 98 a 100% respectivamente, comparados a quando o resultado positivo foi observado apenas para nitrito (60%).

Em relação à combinação de resultados negativos, o maior VPN coube ao teste de piúria junto com microscopia direta (96%), seguido pela combinação de piúria e nitrito (95%).

**Tabela 11. Valor preditivo positivo e negativo (%) das combinações de resultados de testes rápidos no diagnóstico das infecções urinárias da comunidade, Salvador, Brasil, 2008-2009.**

Testes	ITU <sup>a</sup>		Controle <sup>b</sup>		Total
	N	VPP	N	VPN	
<b>Combinação de Nitrito e Microscopia Direta</b>					
Nitrito (+) e Microscopia direta (+)	58	100%	0	-	58
Nitrito (+) e Microscopia direta (-)	11	100%	0	-	11
Nitrito (-) e Microscopia direta (+)	42	79%	11	-	53
Nitrito (-) e Microscopia direta (-)	27	-	153	85%	180
<b>Combinação de Microscopia Direta e Piúria</b>					
Microscopia direta (+) e Piúria(+)	100	93%	7	-	107
Microscopia direta (+) e Piúria(-)	3	43%	4	-	7
Microscopia direta (-) e Piúria(+)	33	42%	45	-	78
Microscopia direta (-) e Piúria(-)	5	-	109	96%	114
<b>Combinação de Nitrito e Piúria</b>					
Nitrito (+) e Piúria (+)	166	98%	4	-	170
Nitrito (+) e Piúria (-)	202	60%	136	-	338
Nitrito (-) e Piúria (+)	8	100%	0	-	8
Nitrito (-) e Piúria (-)	13	-	269	95%	282

<sup>a</sup> Culturas com contagem  $\geq 10^5$  UFC/mL

<sup>b</sup> Culturas com ausência de crescimento bacteriano.

## 7.0 - DISCUSSÃO

---

O presente estudo avalia a prevalência da resistência de amostras de *E. coli* isoladas de pacientes com ITU procedentes da comunidade, fazendo uma comparação com resultados de outro estudo realizado previamente, (2001-2002) (MOREIRA et al., 2006) na mesma cidade. Foram analisadas as taxas de resistência aos antimicrobianos mais usualmente utilizados no tratamento empírico das ITUs. Avaliamos também o desempenho de testes rápidos no diagnóstico das ITU-AC, em comparação com a urocultura, considerada como padrão ouro.

### 7.1- Estudo I: Avaliação do perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos.

Os resultados da distribuição de ITU por *E. coli* por sexo, indicam que o maior número de casos entre adultos ocorreu entre os pacientes do sexo feminino (84%). A predominância de casos de ITU em pacientes do sexo feminino no nosso estudo, assim como a maior prevalência de casos entre homens com mais de 60 anos são consistentes com a epidemiologia das ITUs descritas em outros estudos populacionais (ANDRADE et al., 2006; ANVISA; DALBOSCO et al., 2003; ECHOLS et al., 1999; GOBERNADO et al., 2007; HEILBERG, SCHOR, 2003; KEAR et al., 2007; PIRES et al., 2007; SILVA et al., 2007; SOARES et al., 2006). Sugerindo, portanto, que nossa amostra é representativa das ITU-AC e que não ocorreu viés de seleção na inclusão de casos de ITU no nosso trabalho.

A distribuição dos 411 episódios de ITU ao longo dos meses do presente estudo mostrou flutuações. Nos adultos, as maiores frequências ocorreram nos meses de fevereiro/março e outubro/novembro. Nos meses de clima mais quente,

pode haver um aumento da incidência de ITU, em decorrência da maior concentração da urina (secundária a maior perda de líquido pela sudorese) (SILVA et al., 2007). Outro fator que pode contribuir para essa distribuição sazonal de ITU seria a maior umidade na região do períneo com o calor, o que poderia facilitar a transferência de bactérias do reto para a uretra (ANDERSON, 1983).

As ITUs estão entre as infecções bacterianas mais comuns e usualmente a terapia antimicrobiana é instituída sem obtenção prévia do resultado do antibiograma. Normalmente, o tratamento é baseado no conhecimento do espectro dos agentes etiológicos que causam as ITUs e seus modelos de resistência para os antimicrobianos. Entretanto, a resistência dos uropatógenos, tanto nas cistites como nas pielonefrites, tem se modificado ao longo dos anos (GUPTA et al., 2002). O padrão de susceptibilidade antimicrobiana de uropatógenos pode variar consideravelmente de acordo com a região avaliada.

Encontramos uma alta prevalência de resistência aos antimicrobianos com percentuais acima de 20% para ampicilina (49%), ampicilina+sulbactam (41%), sulfametoxazol-trimetoprim (36%), cefalotina (33%) e tetraciclina (26%). Esses achados implicam na contra-indicação do uso dos referidos antimicrobianos no tratamento empírico de ITU adquirida na comunidade estudada.

Nossos achados são similares aos encontrados por Kiffer e colaboradores (2007) em São Paulo. Neste estado, avaliando 31716 isolados de ITU de pacientes ambulatoriais, as taxas de resistência de *E. coli* a ampicilina e SXT foram de 43% e 34%, respectivamente.

Alta prevalência de resistência a ampicilina, variando de 30% a 74%, tem também sido descrita em outras partes do mundo (ANDRADE et al., 2006; ALÓS et al., 2005; ARLAN et al., 2005; BACKER et al., 2008; CAMARGO et al., 2002;

COLODNER et al., 2001; DROMIGNY et al., 2005; GUPTA et al., 2002; GOBERNADO et al., 2007; GUARAJARA-LARA et al., 2009; KIFFER et al., 2007; KAHLMETER et al., 2003; KOTHARI, SAGAR, 2008; MOREIRA et al., 2006; ZHANEL et al., 2000).

Em relação à resistência a SXT, a situação global é parecida, com taxas altas de resistência variando de 15 a 22% na América do Norte (DYER et al., 1998; KARLOWSKY et al., 2002; MANGES et al., 2001; ZHANEL et al., 2000), de 23 a 61% na América Latina (ANDRADE et al., 2006; CAMARGO et al., 2002; GUARAJARA-LARA et al., 2009; KIFFER et al., 2007; MOREIRA et al., 2006), de 14 a 26% na Europa (ALÓS et al., 2005; BACKER et al., 2008; GOBERNADO et al., 2007; LOBEL et al., 2008; KAHLMETER et al., 2003) e de 36 a 76% na Ásia (AKRAM et al., 2007; ARLAN et al., 2005; GUPTA et al., 2002; KOTHARI, SAGAR, 2008; KURUTEPE et al., 2005).

Globalmente, as taxas de resistência à SXT têm se mostrado elevadas, necessitando re-avaliação do seu uso para tratamento das ITU-AC. A causa desta variação de resistência entre as diferentes regiões estudadas não é aparente. Segundo Gupta e colaboradores, 2001, uma possibilidade a se considerar é o uso difundido de SXT como terapia profilática para pacientes com infecção por HIV ou AIDS ou para outros usos.

A taxa de resistência à ciprofloxacina dos nossos isolados foi relativamente alta (9%) quando comparadas a outros estudos de ITU-AC nos EUA (DYER et al., 1998; GUPTA et al., 1999; KARLOWSKY et al., 2002; SMITH et al., 2008) e no Canadá (ZHANEL et al., 2000) onde as taxas variaram de 0 a 3%. A resistência a ciprofloxacina no nosso trabalho foi semelhante àquela reportada em Salvador (12%) numa pesquisa realizada em 2001-2002 (MOREIRA et al., 2006). Outros

estudos no Brasil, realizados por Andrade e colaboradores (2006) e Kiffer e colaboradores (2007), reportaram taxas de resistência à ciprofloxacina comparáveis a nossa, 10% e 12% respectivamente. Taxas ainda mais elevadas, já foram encontradas no México (31- 72%), Argentina (25%), Venezuela (28%), Espanha (18%), Turquia (17-25%), Senegal (19%) e Índia (38-72%) (ANDRADE et al., 2006; ARLAN et al., 2005; AKRAM et al., 2007; GOBERNADO et al., 2007; GUPTA et al., 2002; KOTHARI, SAGAR, 2008; KURUTEPE et al., 2005; DROMIGNY et al., 2005). Entretanto, na maioria destes estudos, não foram empregados critérios suficientemente restritivos para que fossem incluídos apenas casos de ITU-AC. Portanto, é possível que a inclusão inadvertida de casos de ITU nosocomial tenha ocorrido com subsequente superestimação das taxas de resistência à ciprofloxacina.

As elevadas taxas de resistência a fluoroquinolonas, um antibiótico de indicação recente para tratamento das ITUs de comunidade, é descrito em outras partes do mundo (ARSLAN et al., 2005; ANDRADE et al., 2006; GOBERNADO et al., 2007). Segundo descreve Colodner e colaboradores (2008), o uso intensivo das fluoroquinolonas no tratamento de infecções em humanos e animais tem levado à disseminação da resistência bacteriana. O aumento da prevalência de infecções causadas por bactérias resistentes aos antibióticos torna o tratamento empírico destas infecções mais difícil. Dados locais dos padrões de susceptibilidade de patógenos para agentes antimicrobianos e fatores de risco para a aquisição de infecções devido a bactérias resistentes podem levar a uma melhor adaptação de protocolos de tratamento empírico (LAPCHIK et al., 1995).

Outra consideração relevante, é que as fluoroquinolonas e os betalactâmicos são grupos de fármacos que têm merecido atenção especial. Para esses fármacos, o aumento da resistência tem sido maior nos pacientes hospitalizados que nos

ambulatoriais, especialmente, aqueles hospitalizados que recebem tratamento empírico. (ANVISA; BAIL et al., 2006)

Nossas taxas de resistência a antimicrobianos foram comparadas aquelas reportadas na mesma cidade, aproximadamente seis anos antes (2001-2002) (MOREIRA et al., 2006). A prevalência de resistência dos isolados não mudou significativamente neste período para a maioria dos antimicrobianos testados. Apesar da taxa de resistência a SXT ter diminuído significativamente, passando de 43% para 36%, ela ainda permanece muito elevada para permitir a inclusão deste antibiótico no tratamento empírico das ITUs nesta comunidade. Houve também uma redução significativa da taxa de resistência à amicacina, entretanto, este antibiótico não é utilizado rotineiramente no tratamento de ITU-AC.

Por fim, ocorreu um aumento significativo da prevalência de resistência à cefalotina, que quase triplicou no período, passando de 13% para 33%. Esta taxa é muito maior do que as relatadas em alguns estudos brasileiros que variaram de 13 a 14% (KIFFER et al., 2007; MOREIRA et al., 2006), mas é inferior a outros que reportaram taxas de resistência a cefalotina entre 42 e 46% (CAMARGO et al., 2002; KOCH et al., 2008; NETO et al., 2003). O aumento da taxa de resistência a cefalotina (33%) observado no presente estudo pode refletir o amplo uso de cefalosporinas em outras infecções bacterianas, que não ITU, tais como, amigdalite, faringite, infecções respiratórias baixas, infecção de pele e tecidos moles.

Os achados da atividade *in vitro* de ciprofloxacina, encontrados sinalizam que este antibiótico ainda tem boa indicação no tratamento empírico da ITU-CA, já que se preconiza nessa condição um antimicrobiano com uma sensibilidade por volta de 80 a 90%. Entretanto, nossa taxa de resistência já é maior do que em outras

comunidades e deve ser monitorada para detecção de eventual aumento que limite a utilização deste antimicrobiano na terapia empírica de ITU-AC.

Outros antibióticos testados apresentaram baixas taxas de prevalência de resistência (0 a 8%). Em geral, são antibióticos menos prescritos no tratamento ambulatorial de ITU, tais como cefalosporinas de segunda, terceira e quarta geração e aminoglicosídeos. Estes dados indicam que, provavelmente, o uso amplo de algumas classes de antibióticos, tais como, SXT, cefalotina, ampicilina, ampicilina+sulbactam podem ter contribuído para o surgimento de resistência antimicrobiana.

Vale ressaltar que não foram encontrados isolados produtores de ESBL (beta-lactamase de espectro ampliado) entre nossos isolados de *E. coli*, acreditamos que seja em função da triagem cuidadosa dos pacientes realizada neste estudo que excluiu casos de ITU nosocomial.

A distribuição do número de resistência revela que menos da metade (39%) dos isolados eram sensíveis a todos antimicrobianos testados. A prevalência de MDR no nosso estudo foi alta (42%). Sahm e colaboradores (2000), avaliando 38.835 isolados de ITU nos EUA, encontraram uma taxa de MDR de apenas 7,1%. Na Espanha, Gobernado e colaboradores, (2007) apresentaram uma taxa de MDR de 9,2% e na Holanda, Nys e colaboradores (2008) relataram uma taxa de 9,8%.

Entretanto, a taxa de MDR referida em estudo anteriormente conduzido em Salvador (36%) foi semelhante à nossa (MOREIRA et al., 2006). Estes achados tornam ainda mais difícil a escolha empírica de antibióticos para o tratamento de ITU-AC e sugerem o uso de antimicrobianos de maior espectro, aumentando o custo associado ao tratamento destas infecções.

Observamos que, predominaram fenótipos de multiresistência que conservavam o mesmo núcleo de antimicrobianos (SAM+AMP+SXT). Possivelmente, este fenótipo resistente foi induzido pela pressão seletiva do uso destes antimicrobianos, com subsequente aquisição cumulativa de resistência adicional. Estes resultados são compatíveis com a hipótese de mecanismos de aquisição de resistência através da seleção de mutantes resistentes, que podem adquirir um elevado número de genes de resistência, quando a bactéria é exposta a agentes antimicrobianos. Estes genes são usualmente de transmissão vertical, mas podem também ser horizontalmente transmitidos por elementos genéticos móveis que desempenham um importante papel na transferência dos genes de resistência tal como plasmídeos, fagos, transposons e cassetes (SOTO, 2009).

Estes dados também sugerem que os antimicrobianos para os quais surge resistência, e a ordem em que esta resistência é adquirida, não são aleatórios, mas ao contrário, ocorrem preferencialmente num número específico de antimicrobianos.

Podemos concluir que a prevalência de resistência a alguns antimicrobianos de uso clínico no tratamento de ITU-AC foi alta. Portanto, é necessário monitorar os níveis de resistência na nossa comunidade e as mudanças ao longo do tempo, para uma indicação precisa e adequada no tratamento das ITUs. Outros estudos investigando as causas e mecanismos do aumento da disseminação da resistência nas ITU-AC precisam ser conduzidos. A identificação destes fatores é fundamental para elaboração e implementação de programas para prevenção e controle de resistência bacteriana.

## **7.2. Estudo II: Avaliação do desempenho dos testes rápidos para diagnóstico das infecções do trato urinário.**

O diagnóstico preciso e precoce é considerado essencial para o manejo apropriado das ITUs-AC, impedindo a ocorrência de bacteremia e seqüelas renais (LAPCHK et al., 1995; MACHADO et al., 1995). A urocultura é o método considerado padrão-ouro (teste de referência) para o diagnóstico das ITUs. Entretanto, este teste envolve custo elevado e trabalho operacional. Por isso, esforços têm sido feitos para selecionar testes diagnósticos, que possibilitem a análise de várias amostras rapidamente. Alguns testes já estão padronizados e são utilizados na rotina dos laboratórios clínicos. No presente estudo, avaliamos o desempenho de testes rápidos para o diagnóstico de ITUs.

### ***Sensibilidade e Especificidade de Testes Rápidos***

Dentre os testes rápidos avaliados, o que apresentou maior acurácia foi a microscopia direta, seguido dos testes de piúria e nitrito. A maior taxa de sensibilidade foi observada para o teste de piúria (95%), muito embora este teste tenha exibido também a menor taxa de especificidade (66%). O teste diagnóstico com maior especificidade foi o do nitrito (99%), que também apresentou a taxa mais baixa de sensibilidade (45%). As variações nos valores de sensibilidade e especificidade entre os diferentes estudos citados devem-se, entre outros fatores, a diferenças entre as técnicas e protocolos utilizados, a possíveis desvios de protocolo ou problemas de controle de qualidade nos diversos laboratórios, a deficiências no treinamento e/ou supervisão dos técnicos responsáveis pela execução dos testes e,

por fim, a diferenças na seleção dos casos de ITU e na seleção dos controles negativos.

#### *Microscopia Direta*

A sensibilidade (73%) da microscopia direta no nosso trabalho foi comparável às taxas reportadas em outros estados brasileiros (MARTINO et al., 2002; SANTOS, et al., 2007), mas foi inferior às estimativas de alguns estudos internacionais (ARSLAN et al., 2002; BACHMAN et al., 1993; PEZZO, 1988; SHAW et al., 1998; YILDRIM et al., 2008; WILSON, GAIDO, 2004; ZAMAN et al., 1998; ZORC et al., 2005). A diminuição da sensibilidade da microscopia direta e, conseqüentemente, o aumento do número de resultados falso negativos, pode ocorrer por vários motivos, como: pela perda de material durante o preparo ou na coloração da lâmina e por treinamento e/ou supervisão inadequados do examinador (CARDOSO, 1998). Os técnicos que analisaram os nossos exames tinham treinamento e supervisão adequados, por isso é improvável que estes fatores expliquem a sensibilidade mais baixa observada no nosso estudo. Entretanto, conforme descrito previamente na seção sobre métodos, o exame de microscopia direta era solicitado pelos médicos assistentes apenas quando o paciente apresentava poucos sintomas e quadro clínico não-típico de ITU. Assim, somente pouco mais de um terço da nossa população adulta com ITU realizou o teste de microscopia direta. Possivelmente, aqueles que estavam no começo do curso da infecção e que poderiam ainda não ter bactérias em número suficientemente grande para serem detectadas no exame direto. Portanto, isto poderia ter levado à redução da sensibilidade deste teste no nosso trabalho.

A nossa taxa de especificidade para a microscopia direta foi alta e semelhante à maioria dos relatos prévios no Brasil e em outras partes do mundo (ARSLAN,

2002; BACHMAN et al., 1993; CARDOSO et al., 1998; MARTINO et al., 2002; PEZZO, 1988; SANTOS et al., 2007; SHAW et al., 1998; WILSON, GAILDO, 2004; ZORC et al., 2005). A redução da especificidade do método de coloração pelo Gram e o aumento correspondente do número de resultados falso-positivos pode acontecer devido à presença de precipitado de corante na lâmina ou por outros erros de interpretação na leitura da lâmina. O controle de qualidade no processo de preparação do material do exame e o treinamento apropriado dos nossos examinadores podem explicar a alta especificidade do exame direto no nosso estudo.

Embora o teste de microscopia direta da urina não tenha custo alto, este exame nem sempre está disponível nos laboratórios clínicos. Entre os motivos possíveis para este fato destacamos: a microscopia direta exige mais tempo do que outros testes considerados rápidos, a baixa demanda deste exame pelos médicos e a necessidade de pessoal treinado especificamente para a leitura e interpretação deste teste. Apesar das limitações e dificuldades descritas acima, é importante ressaltar que a microscopia direta oferece, adicionalmente, informações morfológicas e tintoriais sobre o possível agente etiológico da infecção, essenciais na escolha da terapêutica empírica da ITU.

### *Teste de Piúria*

O teste de detecção de piúria apresentou alta sensibilidade (95%), superior às respectivas estimativas de estudos prévios incluídos na nossa revisão (CARVALHAL et al., 2006; MARTINO et al., 2002; SANTOS et al., 2007). Este teste pode ser realizado pela técnica de detecção da esterase leucocitária com fita ou pela contagem direta de leucócitos na urina através de câmara de Neubauer. Nós empregamos a contagem direta, realizada rigorosamente conforme a padronização desta técnica.

A especificidade do teste de piúria (66%) foi relativamente baixa, em comparação com as estimativas dos outros estudos brasileiros e internacionais (BACHMAN et al., 1993; CARVALHAL et al., 2006; KACMAZ et al., 2006; MARTINO et al., 2002; SANTOS et al., 2007; SHAW et al., 1998; YILDIRIM et al., 1998; ZAMAN et al., 1998). Algumas situações podem aumentar a taxa de falso positivo, diminuindo a especificidade do teste de piúria. São exemplos as condições clínicas que cursam com leucocitúria na ausência de ITU, como: leucorréia, febre, gravidez, administração de esteróides adrenocorticais (CARVALHAL et al., 2006; SANTOS et al., 2007). A seleção dos controles negativos (sem ITU) para o cálculo das taxas de especificidade no presente estudo foi feita entre os pacientes atendidos na emergência com outras patologias e sem ITU. É possível que entre estes controles houvesse pacientes com algumas das condições clínicas descritas acima, onde ocorre piúria mesmo sem ITU, levando, portanto, ao aumento do número de resultados falso-positivos e à redução da especificidade deste teste para diagnóstico de ITU.

### *Teste de Nitrito*

A sensibilidade do teste de nitrito (45%) foi baixa, assim como na maioria dos outros trabalhos no Brasil e em outras partes do mundo (BACHMAN et al.,1993; MARTINO et al., 2007; NAGARAJA, 2007; OTHMAN et al., 2003; PEZZO, 1988; SANTOS et al., 2007; SOOD, 1998; WILLIAMS et al., 2010; YOSHIDA et al., 2006). O teste do nitrito é baseado na detecção da redução de nitrato para nitrito na urina, indicando infecção das vias urinárias por microrganismos que reduzem o nitrato dietético pela enzima redutase. Portanto, é necessário que a urina permaneça algum tempo na bexiga para que essa reação seja realizada pelas enzimas bacterianas. Situações onde a bexiga é esvaziada repetidamente, a intervalos relativamente curtos de tempo, como nas ITUs, podem levar a resultados falso-negativos e reduzir a sensibilidade do teste de nitrito. A coleta de urina dos nossos pacientes era realizada após a chegada do paciente na emergência, geralmente com tempo de retenção da urina na bexiga inferior a 4 horas. Portanto, é possível que isto tenha contribuído para a baixa sensibilidade do teste de nitrito na nossa população. No nosso estudo, a maior taxa de especificidade foi observada para o teste de nitrito. Entre os demais estudos citados, taxas igualmente elevadas são relatadas para este teste (BACHMAN et al.,1993; MARTINO et al., 2007; SANTOS et al., 2007; SOOD, 1998; SHAW et al.,1998; WILLIAMS et al., 2010; YOSHIDA et al., 2006; ZORC et al.,205).

### ***Valor Preditivo Positivo e Valor Preditivo Negativo de Testes Rápidos***

Na avaliação do desempenho de um teste diagnóstico, é importante determinar, não somente a sensibilidade e a especificidade, como também os valores preditivos do teste positivo e do teste negativo. Já que estes parâmetros variam consideravelmente conforme a prevalência da doença em questão, e na prática clínica, estas informações são essenciais para decisões diagnósticas.

Encontramos o maior VPP para o teste de nitrito, mas este teste exibiu o menor VPN. O teste de piúria apresentou o maior VPN e também o menor VPP.

#### ***Microscopia Direta***

Este teste apresentou VPP alto, porém, conforme esperado, estes valores diminuíram à medida que a prevalência de ITU decresceu, atingindo um valor de pouca utilidade clínica (55%) quando a prevalência de ITU chegou a 10%. Com relação ao VPN, a microscopia direta começa com um valor alto na prevalência de ITU de 10% e, também conforme esperado, diminuiu à medida que a prevalência de ITU aumentou, mas ainda manteve-se aceitável.

#### ***Teste de Piúria***

O VPP do teste de piúria é modesto para a prevalência de ITU igual a 50% e este valor reduziu-se ainda mais, atingindo nível muito abaixo do aceitável, quando a prevalência de ITU diminuiu. Já quanto ao VPN deste teste, observamos que estes valores mantiveram-se elevados, mesmo quando a prevalência de ITU aumentava. Assim, quando o teste de piúria é negativo, a probabilidade que se trate de um resultado verdadeiro negativo é alta.

### *Teste de Nitrito*

O VPP do teste de nitrito não só foi o maior entre os testes avaliados, mas também, permaneceu alto mesmo quando a prevalência de ITU decresceu. Portanto, indicando que quando este teste é positivo, a probabilidade que se trate de um resultado verdadeiro positivo é alta. Em relação ao VPN, o valor foi alto nas prevalências de 10 e 30%, diminuindo na prevalência de 50%, embora tenha se mantido aceitável.

### **Concordância dos Testes Rápidos**

A concordância entre os resultados dos testes rápidos, comparados dois a dois, variou de ruim a boa, conforme observado pelos valores modestos do índice de Kappa. Isto já era esperado, uma vez que, embora estes testes rápidos tenham sido avaliados para o diagnóstico da mesma condição médica, ITU, eles se baseiam na aferição de parâmetros diferentes. Assim, cada um destes testes, microscopia direta, teste de piúria e teste do nitrito, foi desenvolvido para detectar a presença de: bactérias, leucócitos e nitrito, respectivamente. Estes testes só concordariam entre si em casos de ITU nos quais os respectivos parâmetros estivessem presentes simultaneamente. A concordância relativamente baixa observada entre os testes, não é surpreendente e até poderia ser antecipada.

Diante do fato dos testes rápidos estudados medirem parâmetros distintos, que nem sempre estão presentes concomitantemente em todos os casos de ITU, é plausível que o uso da combinação dos resultados de testes rápidos possa alcançar um desempenho superior à utilização dos resultados separadamente. De fato, a combinação dos resultados dos testes rápidos no nosso estudo foi associado a melhor desempenho. O maior VPP foi observado para a combinação de resultados

positivos da microscopia direta e do teste de nitrito, enquanto o maior VPN foi encontrado na combinação de resultados negativos dos testes de nitrito e piúria.

## 8.0 - MÉRITOS E LIMITAÇÕES

---

Entre os méritos do presente estudo, destacamos a amostra representativa de pacientes com ITU-AC, incluindo homens, mulheres e crianças. A seleção criteriosa dos pacientes minimizando a possibilidade de inclusão inadvertida de casos de ITU nosocomial. O isolamento e os testes de sensibilidade, bem como os testes rápidos foram realizados seguindo rigorosamente os protocolos recomendados, incluindo a realização de medidas de controle de qualidade em todas as etapas (CLSI, CONTROLLAB).

Uma limitação é o fato de ter sido realizado em um único serviço, apesar das vantagens de uniformidade e padronização, decorrente da utilização de um mesmo laboratório, é possível, que os resultados encontrados na população estudada não sejam extrapoláveis indistintamente para toda a população da comunidade.

## 9.0 - CONCLUSÕES

---

1. Os isolados de *E. coli* apresentaram elevadas taxas de resistência a ampicilina (49%), ampicilina+sulbactam (41%), cefalotina (33%) e sulfametoxazol-trimetoprim (36%), contra-indicando o uso desses antibióticos no tratamento empírico das ITUs-AC.

2. No período de seis a sete anos, entre o nosso estudo e estudo semelhante na mesma cidade, as taxas de resistência não mudaram significativamente para maioria dos antimicrobianos testados, entretanto:

2.1. Houve uma redução da prevalência de resistência a SXT, do ponto de vista estatístico, mas sem importância, do ponto de vista clínico, já que a prevalência continuou inaceitavelmente alta para permitir o uso empírico deste antimicrobiano no tratamento da ITU-AC.

2.2. Houve um aumento significativo da prevalência de resistência à cefalotina, que triplicou entre as mulheres e duplicou entre os homens. Apesar de não ter maiores implicações para o tratamento de ITU, este achado sinaliza uma tendência de aumento de resistência a este antimicrobiano na comunidade.

3. Nosso estudo mostrou uma taxa relativamente alta de resistência à ciprofloxacina (9%), confirmando estimativas anteriores nesta mesma comunidade. Nossos dados alertam para possibilidade de aumento das taxas e disseminação da resistência a este antimicrobiano, dificultando a escolha para terapia empírica, e com conseqüente elevação dos custos do tratamento das ITUs.

4. Entre os testes rápidos avaliados no nosso estudo, o teste de nitrito apresentou o maior VPP e este valor se manteve alto mesmo quando a prevalência de ITU foi baixa. Portanto, o exame com maior probabilidade de indicar um caso verdadeiro de ITU cujo agente etiológico seja uma enterobactéria, foi o teste de nitrito positivo.

5. O teste de piúria apresentou o maior VPN, mesmo quando a prevalência de ITU foi alta. Portanto, o exame com maior probabilidade de afastar a suspeita diagnóstica de ITU foi o teste de piúria negativo.

6. A combinação de microscopia direta e nitrito apresentou o maior valor preditivo positivo, então diante um paciente que teste positivo para os dois exames temos virtualmente o diagnóstico de ITU firmado. Por outro lado, para afastar o diagnóstico de ITU precisamos de microscopia direta e piúria testados negativos, já que esta combinação teve o maior VPN.

7. Apesar da consistência dos nossos resultados em relação às estimativas e pesquisa anteriormente conduzida na mesma cidade, novos estudos devem ser realizados em outras unidades de saúde na nossa comunidade para monitorar as taxas de resistência aos antimicrobianos em uropatógenos, orientar o tratamento empírico dos pacientes com ITU adquirida na comunidade e investigar os mecanismos de aquisição e disseminação de resistência.

## 10.0 – REFERÊNCIAS

---

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Principais Síndromes Infecciosas – Módulo 1**. Disponível em:< [http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/microbiologia/mod\\_1\\_2004.pdf](http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/microbiologia/mod_1_2004.pdf)> Acesso em: 20 out. 2009.

ALÓS, J. I. et al. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in relation to demographic and clinical data. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 11, p.199–203, 2005.

ANDRADE, S. A. et al. Increased resistance to first-line agents among bacterial pathogens isolated from urinary tract infections in Latin America: time for local guidelines?. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 101, p. 741-748, 2006.

ANDERSON, J. E. Seasonality of symptomatic bacterial urinary infections in women. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 37, p. 286-290, 1983.

AKRAM, M.; SHAHID, M.; KHAN, A. U. Etiology and antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in J N M C Hospital Aligarh, India. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, v.6, p.4-7, 2007.

ARASON, V. A. et al. Do antimicrobials increase the carriage rate of penicillin resistant pneumococci in children? Cross sectional prevalence study. **British Medical Journal**, v. 313, p. 387- 390, 1996.

ARSLAN, H. et al. Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in turkey. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 56, p. 914–918, 2005.

BACKER, D. D. et al. Evolution of bacterial susceptibility pattern of *Escherichia coli* in uncomplicated urinary tract infections in a country with high antibiotic consumption: a comparison of two surveys with a 10 year interval. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 62, p. 364-368, 2008.

BAIL, L.; ITO, C.A.S.; ESMERINO, L.A. Infecção do trato urinário: comparação entre o perfil de susceptibilidade e a terapia empírica com antimicrobianos. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 38, p. 51-56, 2006.

BACHMAN, J.W. et al. A study of various tests to detect asymptomatic urinary tract infections in a obstetric population. **Journal Of the American Medical Association**, v. 270, p. 1971-1974, 2003.

BARTOLONI, A. et al. High prevalence of acquired antimicrobial resistance unrelated to heavy antimicrobial consumption. **Journal of Infectious Diseases**, v. 189, p. 1291–1294, 2004.

BERGMAN, M. et al. Association between antimicrobial consumption and resistance in *Escherichia coli*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 3, p. 912–917, 2009.

CALBO, E. et al. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum  $\beta$ -lactamases. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 5, p.780-783, 2006.

CAMARGOS, F. C.; LIMA, L. C.; MENDES, E. N. Leucocitúria. **Revista Medica de Minas Gerais**. v. 14, p. 185-189, 2004.

CAMARGO, C. B. C. et al. Infecções de vias urinárias na comunidade de Ribeirão Preto-SP: etiologia, sensibilidade bacteriana a antimicrobianos e implicações terapêuticas. **Medicina, Ribeirão Preto**, v. 35, p. 173-178, 2002.

CORREA, L. Restrição do uso de antimicrobianos no ambiente hospitalar. **Educ. Contin. Saúde**, v.5, p.48-52, 2007.

Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). **Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing**. Documento: M100-S18, Janeiro de 2008.

\_\_\_\_\_. **Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing**. Documento: M100-S19, Janeiro de 2009.

CARRAZA, F. R.; ANDRIOLO, A. **Diagnóstico Laboratorial em Pediatria**. São Paulo: Savier, 2000.

CARDOSO, C. L. et al. Simplified technique for detection of significant bacteriuria by microscopic examination of Urine. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 36, p. 820-823, 1998.

CARVALHAL, G. F.; ROCHA, L. C. A.; MONTI, P. R. Urocultura e exame comum da urina: considerações sobre coleta e interpretação. **Revista da AMRIGS: Porto Alegre**, v. 50, p. 59-62, 2006.

COLGAN, R. et al. Risk Factors for trimethoprim-sulfamethoxazole resistance in patients with acute uncomplicated cystitis. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 52, p. 846–851, 2008.

COLODNER, R. et al. Risk factors for community-acquired urinary tract infection due to quinolone-resistant *E. coli*. **Infection**. v. 36, p.41-45, 2008.

\_\_\_\_\_, et al. Risk factors for the development of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 42, p.1089-1094, 2004.

DALBOSCO, V. et al. Infecções do trato urinário. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 60, p. 320-326, 2003.

DEL FIO, F. S.; MATTOS FILHO, T. R.; GROppo, F. C. Resistência bacteriana. **Revista Brasileira de Medicina**, v.28, p. 852-855, 1995.

DYER, I. E.; SANKARY, T. M.; DAWSON, J. A. Antibiotic resistance in bacterial urinary tract infections, 1991 to 1997. **The Western Journal of Medicine**, v. 169, p. 265-268, 1998.

DROMIGNY, J. A. et al. Risk factors for antibiotic-resistant *Escherichia coli* isolated from community-acquired urinary tract infections in Dakar, Senegal. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.56, p. 236-239, 2005.

ECHOLS, R. M. et al. Demographic, clinical, and treatment parameters influencing the outcome of acute cystitis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 29, p.113-119, 1999.

ENNE, V. I. et al. Persistence of sulphonamide resistance in *Escherichia coli* in the UK despite national prescribing restriction. **The Lancet**, v. 357, 2001.

ESMERINO; L. A.; GONÇALVES, L. G.; SCHELESKI, M. E. Perfil de sensibilidade antimicrobiana de cepas de *Escherichia coli* isoladas de infecções urinárias comunitárias. **Ci. Biol. Saúde**, Ponta Grossa, v. 9, p. 31-9, 2003.

FIHN, D. S. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. **New England Journal of Medicine**, v. 349, p. 259-266, 2003.

FOXMAN, B. et al. Urinary tract infection: estimated incidence and associated costs. **Annals Epidemiology**, v. 10, p. 509-515, 2000.

\_\_\_\_\_. et al. Risk factors for second urinary tract infection among college women. **American Journal of Epidemiology**, v. 151, p.1194-1205, 2000.

GALES, A. C. et al. Activity and spectrum of 22 antimicrobial agents tested against urinary tract infection pathogens in hospitalized patients in Latin America: report from the second year of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998) **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 45, p. 295-303, 2000.

GARAU J. et al. Emergence and dissemination of quinolone-resistant *Escherichia coli* in the community. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 8, p. 473-478, 2002

GOBERNADO, M. et al. Quinolone resistance in female outpatient urinary tract isolates of *Escherichia coli*: age-related differences. **Revista Espanhola de Quimioterapia**, v. 20, 206-210, 2007.

GORELICK, M. H; SHAW, K. N. Screening tests for urinary tract infection in children: a meta-analysis. **Pediatrics**. v. 104, p. 1-7, 1999.

GUARAJARDO, L. C. E.; MARTINEZ, P. M. G.; GAYTAN, J. A. Resistência antimicrobiana en la infección urinaria por *Escherichia coli* adquirida en la

comunidad? Cuál antibiótico voy a usar ? **Salud Pública de México**, v. 51, p.155-159, 2009.

GUIDONI, E. B. M.; TOPOROVSKI, J. Infecção urinária na adolescência. **Jornal de Pediatria**, v. 77, p. 165-169, 2001.

GUPTA, K.; SCHOLES, D.; STAMM, W. E. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in women. **Journal of the American Medical Association**, v. 281, p. 736-738, 1999.

GUPTA V.; YADAV A.; JOSHI R. M. Antibiotic resistance pattern in uropathogens, **Indian Journal of Medical Microbiology**, v. 20, p. 96-98, 2002.

HASENACK, B. S. et al. Disúria e polaciúria: sintomas realmente sugestivos de infecção do trato urinário. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 36, p. 163-166, 2004.

HEILBERG, I. P.; SCHOR, N. Abordagem diagnóstica e terapêutica na infecção do trato urinário – ITU. **Revista da Associação de Medicina Brasileira**, v. 49, p. 109-116, 2003.

HÖRNER, R. et al. Comparação de métodos de triagem para detecção de bacteriúria em amostras do bairro Maringá e do Hospital Universitário de Santa Maria. **Saúde, Santa Maria**, v. 34, p. 16-21, 2008.

HOOTON, T.M.: Fluoroquinolonas and resistance in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 2, p. 65-72, 2003.

\_\_\_\_\_. et al. Acute uncomplicated cystitis in a era of increasing antibiotic resistance : a proposed approach to empirical therapy. **Clinical Infections Diseases**, v. 39, p. 75-80, 2004.

\_\_\_\_\_. STAMM, W. E. Patient Information: urinary tract infections in adolescents and adults. **Up to Date**. Disponível em: < [http://www.uptodate.com/online/content/topicKey=inf\\_immu/7633&view=print](http://www.uptodate.com/online/content/topicKey=inf_immu/7633&view=print) > Acesso em: 07 jul. 2008.

\_\_\_\_\_. CALDERWOOD, S. B.; BARON, E. B. Acute cystitis in women. **Up to Date**. Disponível em: < [http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~Np6puzrQ171\\_aN](http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~Np6puzrQ171_aN) >. Acesso em: 30 out. 2009.

HSU, LI-YANG. et al. Surveillance and correlation of antibiotic prescription and resistance of Gram-negative bacteria in Singaporean Hospitals. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.54, p.1173-1178, 2010.

JACOBY, T. S. et al. Impact of hospital-wide infection rate, invasive procedures use and antimicrobial consumption on bacterial resistance inside an intensive care unit. **Journal of Hospital Infection**, v. 75, p. 23-27, 2010.

JOHN, A.S. et al. The use of urinary dipstick tests to exclude urinary tract infection. **American Journal of Clinical Pathology**, v.126, p. 428-436, 2006.

KACMAZ, B. et al. Evaluation of rapid urine screening tests to detect asymptomatic bacteriuria in pregnancy. **Japanese Journal of Infectious Diseases**, v. 59, p. 261-263, 2006.

KARLOWSKY, J.A. et al. Trends in antimicrobial resistance among urinary tract infection isolates of *Escherichia coli* from female outpatients in the United States. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 46, p. 2540–2545, 2002.

KAHLMETER, G. The ECO-SENS Project: a prospective, multinational, multicentre epidemiological survey of the prevalence and antimicrobial susceptibility of urinary tract pathogens--interim report. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 46, p. 5-22, 2000.

KARIUKI, S. et al. *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections resistant to fluoroquinolones and extended-spectrum beta-lactams. **Journal of Infection in Developing Countries**, v.1, p. 257-262, 2007.

KASS, E.H. Asymptomatic infections of the urinary tract. **Transactions of the Association of American Physicians**, v. 69, p. 56-63, 1956.

KEAH, S. H. et al. Antimicrobial susceptibility of community-acquired uropathogens in general practice. **Malasian Family Physician**, v.2, p.64-68, 2007.

KIFFER, C. R. et al. Antibiotic Resistance and Trend of Urinary Pathogens in General Outpatients from a Major Urban City. **International Brazilian Journal of Urology**. v. 33, p. 42-49, 2007.

KOCK, R. C. et al. Resistência antimicrobiana dos uropatógenos em pacientes ambulatoriais, 2000-2004. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 41, p. 277-281, 2008.

KOTHARI, A.; SAGAR, V. Antibiotic resistance in pathogens causing community-acquired urinary tract infections in India: a multicenter study. **Journal of Infection in Developing Countries**, v. 2, p. 354-358, 2008.

KUNIN, C. M.; LIU, YUNG-CHING. Excessive use of antibiotics in the community associated with delayed admission and masked diagnosis infectious diseases. **Journal Microbiology Immunology and Infection**, v.35, p. 141-146, 2002.

KURUTEPE, et al. Increasing antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolates from community-acquired urinary tract infections during 1998-2003 in Manisa, Turkey. **Japanese Journal of Infectious Diseases**. v. 58, p.159-161, 2005.

KWOK, WING-YEE, et al. Incidence rates and management of urinary tract infections among children in Dutch general practice: results from a nation-wide registration study. **Bend Memorial Clinic Pediatrics**, v. 6, p.10, 2006.

LANDIS, J. R, KOCH, G.G. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics**, v. 33, p.159-174, 1977.

LACHS, M. S. et al. Spectrum bias in the evaluation of diagnostic tests: lessons from the rapid dipstick test for urinary tract infection. **Annals of Internal Medicine**, v.117, p. 135-140, 1992.

LAPCHIK, M. S. et al. Tratamento da infecção urinária não complicada (itu): estudo comparativo entre a ciprofloxacina (CIPRO) e sulfametoxazol + trimetoprima (SZM+TMP) com 2 esquemas de duração terapêutica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 17, p. 31-34, 1995.

LENKE, R. R.; VAN DORSTEN, J. P. The efficiency of the nitrite and microscopic urinalysis in predicting urine culture results. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 140, p. 427-429, 1981.

LOBEL, B. et al. Comparison of antimicrobial susceptibility of 1217 *Escherichia coli* isolates from women with hospital and community-acquired urinary tract infections. **Press Med**, v.37, p.746-750, 2008.

LIVERMORE, D. M. et al. Trends in fluoroquinolone (Ciprofloxacin) resistance in Enterobacteriaceae from bacteremias, England and Wales, 1990–1999. **Emerging Infectious Diseases**, v. 8, p. 473-8, 2002.

MACHADO, B.M. et al. Análise dos Métodos Diagnósticos para Infecção Urinária. **Pediatria (São Paulo)**, v. 17, p. 42-46, 1995.

MARTINELLI, R.; ROCHA, H. Infecção do trato urinário. In: RIELLA, M. C. (Org.). **Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrólíticos**, 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003, p. 490-506.

MARTINO, M. D. V.; TOPOROVSKI, J.; MIMICA, I. Métodos bacteriológicos de triagem em infecções do trato urinário na infância e adolescência. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 24, p. 71-80, 2002.

MEHNERT-KAY, S. A. Diagnosis and management of uncomplicated urinary tract infections. **American Family Physician**, v. 72, p. 451-456, 2005.

MILLER, L.G.; TANG, A.W. Treatment of uncomplicated urinary tract infections in an era of increasing antimicrobial resistance. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 79, p. 1048-1054, 2004.

MIRI, A.P. et al. Padrões de sensibilidade e resistência das cepas de *Escherichia coli* isoladas identificadas na uroculturas realizadas no laboratório Álvaro, Cascavel – PR. **Laes-Haes**, p.174, 2008.

MOREIRA JR, E.D. et al. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* Strains causing community-acquired urinary tract infections among insured and uninsured populations in a large urban center. **Journal of Chemotherapy**, v. 18, p. 255-260, 2006.

MOELLERING, R.C. Jr. Interaction between antimicrobial consumption and selection of resistant bacterial Strains. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, v. 70, p.18-24, 1990.

MURRAY, B.E.; MOELLERING, R.C. Jr. Patterns and mechanisms of antibiotic resistance. **Medical Clinics North America**, v. 62, p. 899-923, 1978.

MUTNICK, A. H. et al. Antimicrobial usage and resistance trend relationships from the MYSTIC Programme in North America (1999–2001). **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.53, p. 290-296, 2004.

NAGARAJA, P.A.; AASAR, EL SAYED. M.M. Predictive value of tests in screening urine samples for bacterial cultura. **Kuwait Medical Journal**, v. 39, n. 3, p. 253-258, 2007.

NICOLLE, L.; ANDERSON, P.; ZHANEL, G. Uncomplicated urinary tract infection in women. **Canadian Family Physician**, v. 52, p. 612-8, 2006.

NYS, S. et al. Urinary tract infections in general practice patients: diagnostic tests versus bacteriological culture. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 57, p. 955-958, 2006.

OCHIAI, K. et al. Inheritance of drug resistance (and its transfer) between *Shigella* strains and *E.coli* strains. **Hihon Iji Shimpor**, v. 34, 1861.

OPLUSTIL, C. P.; ZOCCOLI, C. M.; TOBOUTI, N. R. **Procedimentos Básicos em Microbiologia Clínica**, São Paulo: Savier, 2004.

OPLUSTIL, C. P. et al. Multicenter evaluation of resistance patterns of *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Salmonella* spp and *Shigella* spp isolated from clinical specimens in Brazil: RESISTNET Surveillance Program. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v.5, p.8-12, 2001.

ORTIZ, V.; MAIA, R. S. Como diagnosticar e tratar infecções do trato urinário. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 56, p. 149-155,1999.

OTHMAN, S.; CHIA, Y. C.; CHIRK JENN, N. G. Accuracy of urinalysis in detection of urinary tract infection in a primary care setting. **Asia Pacific Family Medicine**, v. 2, p. 2006-12, 2003.

PATEL, H D. et al. Can urine dipstick testing for urinary tract infection at point of care reduce laboratory workload? **Journal of Clinical Pathology**, v. 58, p. 951–954, 2005.

PEZZLO, M.T. et al. Screening of urine cultures by three automated systems. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 15, p. 468-474, 1982.

PEZZO, M. Detection of Urinary Tract Infections by Rapid Methods. **Clinical Microbiology Reviews**, v.1, p. 268-280, 1988.

POLLETO, K. Q.; REIS, C. Susceptibilidade antimicrobiana de uropatógenos em pacientes ambulatoriais na cidade de Goiânia, GO. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 38, p. 416-420, 2005.

PIRES, M. C. S. et al. Prevalência e susceptibilidades bacterianas das infecções comunitárias do trato urinário em hospital universitário de Brasília, no período de 2001-2005. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 40, p. 643-647, 2007.

RIEGER, A. et al. Prevalência de patógenos bacterianos e susceptibilidade aos antimicrobianos em infecções do trato urinário de amostras ambulatoriais. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 41, p. 87-89, 2009.

ROBBINS, D. G., ROGERS K. B., OSMAN R. H. R.; Urine microscopy as an aid to detection of bacteriuria. **Lancet**, v. 1, p. 476-478, 1975.

SATO, A. F. et al. Nitrito urinário e infecção do trato urinário por cocos gram-positivos. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratoria**, v. 41, p. 397-404, 2005.

SAHM, D. et al. Multidrug-resistant urinary tract isolates of *Escherichia coli*: prevalence and patient demographics in the United States in 2000. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 45, p. 1402-1406, 2001.

SPINOLA, S. Ocorrência de *E. coli* em culturas de urina no setor de Microbiologia do PAM Antônio Ribeiro Netto. **Novo Enfoque Revista Eletrônica**, v.5, n. 5, 2007. Disponível em: <<http://sisweb.castelobranco.br/pesquisa/vol5/PDFs/10.pdf>>. Acesso em: 20 set.2009

SOARES, L. A.; NISHI, C. Y. M.; WAGNER, H. L. Isolamento das bactérias causadoras de infecções urinárias e seu perfil de resistência aos antimicrobianos. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, v. 2, p. 84-92, 2006.

SANTOS, J. C.; WEBER, L. P.; PEREZ, L. R. R. Evaluation of urinalysis parameters to predict urinary-tract infection. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 11, p. 479-481, 2007.

SANTOS, N. Q. A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar. **Texto & Contexto Enfermagem**, Universidade Federal de Santa Catarina, p. 64-70, 2004.

SCHOEN, E. J.; COLBY, C. J.; RAY, J. T. Newborn circumcision decreases incidence and costs of urinary tract infections during the first year of life. **Pediatrics**, v. 105, p.789-793, 2000.

SILVA, et al. Infecções urinárias de origem bacteriana diagnosticadas em Umuarama-PR. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 39, p. 59-61, 2007.

SIMERVILLE, J. A.; MAXTED, W. C.; PAHIRA, J. J. Urinalysis: A comprehensive review. **American Family Physician**, v. 71, p. 1153-1162, 2005.

SOTO, M. S. Relationship between virulence and antimicrobial resistance in bacterial. **Reviews in Medical Microbiology**, v. 20, p. 84-90, 2009.

STAMM, W.E. et al. Causes of the acute urethral syndrome in women. **New England Journal of Medicine**, v. 303, p. 409–15, 1980.

SHAW, K.N. et al. Screening for tract infection in infants in the emergency department: which test is best?. **Pediatrics**, v.101, p. 1-5, 1998.

\_\_\_\_\_. Measurement of pyuria and its relation to bacteriuria. **American Journal of Medicine**, v. 75, Suppl. 1B, p. 53-58, 1983.

TAVARES, W. **Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Anti-infecciosos**. Atheneu, 2.ed., São Paulo, 1996.

THEODORE, W.P. et al. Urinalysis in the diagnosis of renal disease. **UptoDate**. Disponível em: < [http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~VVdQH6PbUa\\_](http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~VVdQH6PbUa_) >. Acesso em: Março 2010

TOSIELLO, R. L.; HAVERSTOCK, D. C.; TICE, A. D. Demographic, clinical, and treatment parameters influencing the outcome of acute cystitis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 29, p. 113-119, 1999.

TOWER, K. J. The genetic of resistance. In David Greenwood; **Antimicrobial Chemotherapy**, 3 ed. Oxford University Press. Oxford, 1997.

VAN NOSTRAND, M. S.; JUNKINS, A. D.; BARTHOLDI, R. K. Poor predictive ability of urinalysis and microscopic examination to detect urinary tract infection. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 113, p. 709-713, 2000.

VALLADA, E.P. **Manual de exames de urina**. 4 ed. São Paulo: Atheneu, 1993

WAISMAN, et al. The validity of the uriscreen test for early detection of urinary tract infection in children. **Pediatrics**. Disponível em: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/104/4/e41>> Acesso 23 março 2010

WIWANITKIT, V.; UDOMSANTISUK, N.; BOONCHALERMVICHIAN, C. Diagnostic value and cost utility analysis for urine Gram stain and urine microscopic examination as screening tests for urinary tract infection. **Urological Research**, v. 33, p. 220–222, 2005.

WHITE, D. G. Development of antimicrobial resistance: mechanisms. Disponível em: <http://www.aavpt.org/symposia/documents/White5-7.pdf>. Acesso em: 29 Abril 2010.

WHITING, et al. Rapid tests and urine sampling techniques for the diagnosis of urinary tract infection (ITU) in children under five years: a systematic review. **Bend Memorial Clinic Pediatrics**, v. 5, p. 1-13, 2005.

WILSON, M. L.; GAIDO, L. Laboratory diagnosis of urinary tract infections in Adult Patients. **Clinical Infectious Diseases**, v. 38, p. 1150-1158, 2004.

WILLIAMS, G. J. Absolute and relative accuracy of rapid urine tests for urinary tract infection in children: a meta-analysis. **Lancet Infection Disease**, v.10, p. 240–50, 2010.

WISE, et al. Antimicrobial resistance – major threat to public health. **British Medical Journal**, v. 317, p.609-610, 1998.

YILDIRIM, et al. The validity of the rapidly diagnostic tests for early detection of urinary tract infection. **Düzce Tıp Fakültesi Dergisi**, v. 3, p.39-42, 2008

YOSHIDA, C.S. et al. Análise do desempenho da prova de nitritos das tiras reativas de urina para triagem de infecção bacteriana do trato urinário. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 38, p. 255-258, 2006.

YOUNG, J. L.; SOPER, D. E. Urinalysis and urinary tract infection: update for clinicians. **Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology**, v. 9, p.249–255, 2001.

YOSHIKAWA, T.T. Unique aspects of urinary tract infection in the geriatric population. **Gerontology**, v. 30, p. 339-344, 1984.

ZAMAN, Z. et al. Disappointing dipstick screening for urinary tract infection in hospital inpatients. **Journal of Clinical Pathology**, v. 51, p. 471-472, 1998.

ZHANEL, G. G. et al. A Canadian national surveillance study of urinary tract isolates from outpatients: comparison of the activities of trimethoprim-sulfamethoxazole, ampicillin, mecillinam, nitrofurantoin, and ciprofloxacin. The Canadian Urinary Isolate Study Group. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 44, p. 1089–1092, 2000.

ZORC, J. J.; KIDDON, D. A.; SHAW, K. N. Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. **Clinical Microbiology Reviews**, v.18, p.417-422, 2005.

## **11.0 – APÊNDICES**

---

APÊNDICE A - Ficha de coleta de dados dos pacientes com ITU.

APÊNDICE B - Ficha de coleta de dados dos pacientes sem ITU

## APÊNDICE A - Ficha de coleta de dados dos pacientes com ITU

## ITU Adquirida na Comunitária na Cidade de Salvador

<b>Cepa nº:</b>	<b>Lab. nº:</b>		
<b>Paciente (iniciais):</b>	<b>Sexo:</b> Masc.(1)      Fem (2)		
<b>Idade:</b>	<b>Data coleta:</b> /    / <b>Data entrevista:</b> /    /		
<b>Infeção urinária nos últimos 6 meses:</b>	Sim ( 1)    Não (2)	<b>Quantas vezes?</b>	
<b>Internamento nos últimos 30 dias:</b>	Sim (1)    Não (2)		
<b>Realização de algum procedimento urológico nos últimos 30 dias:</b> (Passou alguma sonda ou aparelho pelo canal da urina)	Sim (1)    Não (2)		
<b>Uso antibiótico nos últimos 30 dias:</b>	Sim ( 1)    Não (2)    Não lembra (3)		
<b>Observações:</b>			

<b>Microrganismo isolado:</b> <i>E. Coli</i> [1]; <i>S.saprophyticus</i> [2]; <i>Klebsiella spp</i> [3]; <i>Proteus spp</i> [4]; <i>Enterococcus spp</i> [5]; outros [6]
<b>UFC/mL</b>
<b>Antibiograma:</b>
<b>Metodologia:</b> Automatizado – Microdiluição em placa – WalkAway 96 - Siemens (Dade Behring)

Antibiótico	Sensível	Intermediário	Resistente
Amicacina			
Amoxac.+clavulanato			
Ampic.+sulbactam			
Ampicilina			
Aztreonam			
Cefazolina			
Cefepime			
Cefotaxima			
Ceftazidima			
Ceftriaxona			
Cefuroxima			
Cefalotina			
Ciprofloxacina			
Ertapenem			
Gentamicina			
Imipenem			
Levofloxacina			
Nitrofurantoína			
Piperac.+tazobactam			
Tetraciclina			
Tobramicina			
Sulf.+trimetoprim			

## INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES:

1. **Gram:** Raros BGN ( ) Alguns BGN ( ) Numerosos BGN ( ) Ausência de Flora ( ) NR ( )

## 2. Sumário de Urina

Fisicoquímico				Sedimentoscopia			
1 -Vol:				1-Hemácias:			
2 -Dens:				2-Leucócitos:			
3-Cor:				3-Células inferiores	Pres[1]	Aus[0]	
4- Asp.:				4.Células superiores	Pres.1]	Aus[0]	
5-Dep. Pres[1]	Aus[0]			4-Cilindros:Pres[1]	Aus[0]	Qual?	
6-Reação:				5- Cristais: Pres[1]	Aus[0]	Qual?	
7 -Nitrito: Pos.[1]	Neg.[0]			6- Outros:			

## APÊNDICE B - Ficha de coleta de dados dos pacientes sem ITU

### ITU Adquirida na Comunitária na Cidade de Salvador

<b>Cepa nº:</b>	Lab. nº:
Paciente (iniciais):	Sexo: Masc.(1) Fem (2)
Idade:	Data coleta: / / Data entrevista: / /
Infeção urinária nos últimos 6 meses:	Sim ( 1) Não (2) Quantas vezes?
Internamento nos últimos 30dias:	Sim (1) Não (2)
Observações:	

#### Exames Laboratoriais

1. Gram: Raros BGN ( ) Alguns BGN ( ) Numerosos BGN ( ) Ausência de Flora ( ) NR ( )

#### 2. Sumário de Urina

1 -Vol:	Prot.:	1-Hemácias:	Fil. muco:Pres[1] Aus[0]
2 -Dens:	Glic. Pres[1] Aus[0]	2-Leucócitos:	
3-Cor:	C.ceton. Pres[1] Aus[0]	3-Células inferiores	Pres[1] Aus[0]
4- Asp.:	P.biliar. Pres[1] Aus[0]	4.Células superiores	Pres.1 Aus[0]
5-Dep. Pres[1] Aus[0]	Urob.	4-Cilindros:Pres[1] Aus[0]	Qual?
6-Reação:	Hemog. Pres[1] Aus[0]	5- Cristais: Pres[1] Aus[0]	Qual?
7 -Nitrito: Pos.[1] Neg.[0]		6- Outros:	

#### 3 - Leucograma

Global 1- ( ) < 4.000 2-( ) 4.000 – 10.000 3 - ( ) > 10.000 4-( ) NR

Segmentados	
Linfócitos	
Monócitos	
Eosinófilos	
Lif.atípicos	
Basófilos	
Bastonetes	

## 12.0 – ANEXO

---

ANEXO 1. Cálculos de indicadores (sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo)

$$\text{Sensibilidade} = \frac{\text{Verdadeiro-positivos}}{\text{Verdadeiro-positivos} + \text{Falso-negativos}} \times 100$$

$$\text{Especificidade} = \frac{\text{Verdadeiro-negativos}}{\text{Verdadeiro-negativos} + \text{Falso-positivos}} \times 100$$

$$\text{Valor preditivo positivo} = \frac{\text{Verdadeiro-positivos}}{\text{Verdadeiro-positivos} + \text{Falso-positivos}} \times 100$$

$$\text{Valor Preditivo negativo} = \frac{\text{Verdadeiro-negativos}}{\text{Verdadeiro-negativos} + \text{Falso-negativos}} \times 100$$

$$\text{Acurácia} = \frac{\text{Verdadeiro positivos} + \text{Verdadeiros negativos}}{\text{Total}} \times 100$$

$$\text{Estatística de Kappa} = \frac{\text{Concordância observada} - \text{Concordância esperada}}{1 - \text{Concordância esperada}}$$

onde,

$$\text{Concordância observada} = \frac{\text{Número de diagnósticos concordantes}}{\text{Total de casos avaliados por ambos os examinadores}^*} \times 100$$

$$\text{Concordância esperada} = \frac{(A1) (B1) + (A2) (B2)}{T^2}$$