

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA
EVANDRO CHAGAS
MESTRADO PROFISSIONAL EM PESQUISA CLÍNICA

Raquel Sales de Andrade

PROPOSTA DE SELEÇÃO DE FÁRMACOS
APLICADOS AO TESTE DE SENSIBILIDADE AOS
ANTIMICROBIANOS PARA GESTANTES COM
INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO EM ÂMBITO
NACIONAL.

Rio de Janeiro

2017

Proposta de seleção de fármacos aplicados ao teste de sensibilidade aos antimicrobianos para gestantes com infecção do trato urinário em âmbito nacional.

Raquel Sales de Andrade

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, para obtenção do grau de mestre.

Orientadoras: Lusiele Guaraldo
Maria Cristina da Silva Lourenço

Rio de Janeiro

2017

Andrade, Raquel Sales de.

Proposta de seleção de fármacos aplicados ao teste de sensibilidade aos antimicrobianos para gestantes com infecção do trato urinário em âmbito nacional. / Raquel Sales de Andrade. - Rio de Janeiro, 2017.

93 f.; il.

Dissertação (Mestrado Profissional) - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica, 2017.

Orientadora: Lusiele Guaraldo.

Co-orientadora: Maria Cristina da Silva Lourenço.

Bibliografia: f. 70-82

1. Infecções urinárias. 2. Antibacterianos. 3. Gestantes. I. Título.

Raquel Sales de Andrade

Proposta de seleção de fármacos aplicados ao teste de sensibilidade aos antimicrobianos para gestantes com infecção do trato urinário em âmbito nacional.

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica do Instituto de Nacional de Infectologia Evandro Chagas, para obtenção do grau de mestre.

Orientadoras: Dra. Lusiele Guaraldo
Dra. Maria Cristina da Silva Lourenço

Aprovada em ___ / ___ / ____

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Elizabeth de Souza Neves (Presidente)
Doutora em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

Profa. Dra. Joseli Maria da Rocha Nogueira (Membro)
Doutora em Saúde Pública
Escola Nacional de Saúde Pública

Prof. Dr. Armando de Oliveira Schubach (Membro)
Doutor em Biologia Parasitaria
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

Profa. Dra. Cristiane da Cruz Lamas (Suplente)
Doutora em Medicina Tropical
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Yahweh, meu Deus Altíssimo, que me deu o fôlego de vida, me guia em caminhos que jamais poderia imaginar e me abençoa com a certeza do sucesso;

Agradeço aos meus pais, Maximiliano e Laila, por se colocarem como instrumento de Deus na minha vida, e serem exemplo de perseverança e dedicação, trilhando caminhos de desafios e conquistas;

Agradeço a minha família, em especial ao amor da minha vida, meu esposo Wallace, por todo incentivo e compreensão, abraçando comigo cada desafio e vibrando a cada passo alcançado, e também a minha pequena princesa Isabella, que mesmo sem entender contribuiu com toda a sua peculiar compreensão;

Agradeço aos meus pastores Luciano e Michelle Moura por serem canal de benção na minha vida, acompanhando toda essa trajetória intercedendo e torcendo;

Agradeço aos meus amados discípulos que sempre se orgulharam e torceram pelas minhas conquistas, servindo de inspiração para permanecer firme em direção ao alvo;

Agradeço ao Centro de Saúde Escola Germano Sinval Faria (CSEGSF) e principalmente aos setores de Documentação e Farmácia que foram extremamente solícitos e foram fundamentais para a coleta de dados da pesquisa. Agradeço também ao setor de Farmácia da Clínica Vitor Valla que me receberam de forma muito especial e não mediram esforços para me ajudar.

Agradeço a todos os meus colegas de trabalho, Ary, Licurgo, Mariza e em especial minha chefe e colaboradora Dra. Joseli Nogueira, por toda a compreensão, suporte e torcida por essa conquista;

Agradeço a minha orientadora Dra. Lusiele Guaraldo por todo ensinamento, dedicação e paciência para a realização deste trabalho;

Agradeço a minha co-orientadora Dra. Maria Cristina pelo conhecimento, atenção e contribuições fundamentais para a conclusão deste trabalho, bem como a minha revisora e colaboradora Dra. Elizabeth Neves por toda sua dedicação e conhecimento empregados neste trabalho.

Dedico este trabalho ao Autor da Vida, de quem o amor dura para a sempre, a fidelidade não tem fim, e Sua a vontade é sempre boa, perfeita e agradável, o Deus Eterno.

Sales de Andrade, Raquel. **Proposta de seleção de fármacos aplicados ao teste de sensibilidade aos antimicrobianos para gestantes com infecção do trato urinário em âmbito nacional.** Rio de Janeiro, 2017. Dissertação [Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica] – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

RESUMO

A infecção do trato urinário (ITU) em gestantes é comum e acomete cerca de 10% das grávidas devido a mudanças anatômicas, fisiológicas e hormonais. O agente etiológico mais frequente é *Escherichia coli*, que apresenta algumas cepas com propriedade de adesão às células uroepiteliais facilitada nas gestantes pelo hiperestrogenismo. A urocultura é método diagnóstico considerado padrão-ouro, e para auxiliar na escolha terapêutica realiza-se o teste de sensibilidade antimicrobiana (TSA). A escolha terapêutica deve considerar a sensibilidade da bactéria, esquema posológico, toxicidade, custo, facilidade de aquisição e ainda a resistência bacteriana que ameaça a eficácia terapêutica. Essa escolha para as gestantes deve considerar também a capacidade de atravessar a barreira placentária e potencial risco de toxicidade ao feto. Este estudo propõe uma padronização de antimicrobianos para a realização do TSA direcionado a gestantes. A metodologia adotada foi a descrição do perfil de patógenos, susceptibilidade e uso de antimicrobianos em 153 gestantes com ITU assistidas no Centro de Saúde Escola Germano Sinval Faria e Clínica da Família Victor Valla entre 2012 a 2015; busca sistemática na literatura para identificação dos antimicrobianos de melhor relação risco/benefício; e com base nesses resultados a elaboração do protocolo com a padronização de antimicrobianos para a realização do TSA. A literatura relata a Nitrofurantoínas como melhor risco/benefício no tratamento de ITU em gestantes. A *Escherichia coli* foi o principal uropatógeno encontrado em 64,3% das amostras. A idade média da população foi de 24 anos, com maior frequência de ITU no 1º e 2º trimestre de gestação. A Tetraciclina, Penicilina, Ampicilina e Cefalotina foram os antimicrobianos onde observou-se maior resistência e a Cefalexina, Nitrofurantoína e Amoxicilina foram os mais prescritos para essa população. Foram padronizados 35 antimicrobianos categorizados em grupos por ordem prioritária de teste de acordo com os micro-organismos específicos. O protocolo de padronização de antimicrobianos para tratamento de ITU, direcionados para gestantes contribui para aprimorar a escolha terapêutica e favorece o uso racional de medicamentos.

Palavras-chave: Infecções Urinárias, Antibacterianos, Gestantes

Sales de Andrade, Raquel. **Proposal of selection of drugs applied to the antimicrobial susceptibility test for pregnant women with urinary tract infection at a national level.**

Rio de Janeiro, 2017. Dissertação [Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica] – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

ABSTRACT

Urinary tract infection (UTI) in pregnant women is common and affects about 10% of pregnant women due to anatomical, physiological and hormonal changes. The most frequent etiological agent is *Escherichia coli*, which presents some strains with adhesion properties to uroepithelial cells facilitated in pregnant women by hyperestrogenism. The uroculture is the diagnostic method considered gold standard, and an antimicrobial susceptibility test (AST) is used to aid in the choice of therapy. The therapeutic choice should consider the sensitivity of the bacteria, dosage regimen, toxicity, costs, access and bacterial resistance. For pregnant women, this choice should also consider the ability to cross the placental barrier and potential risk of toxicity to the fetus. This study proposes a standardization of antimicrobials for AST directed to pregnant women. The methodology adopted was the description of the profile of pathogens, susceptibility and antimicrobial use in 153 pregnant women with UTI assisted at the Germano Sinval Faria School Health Center and the Victor Valla Family Clinic from 2012 to 2015; a systematic search in the literature for the identification of the best risk / benefit antimicrobials; and the elaboration of the protocol with the antimicrobials standardized for the accomplishment of AST. The literature reports Nitrofurantoin as the best risk / benefit in the treatment of UTI in pregnant women. *Escherichia coli* was the main uropathogen, found in 64.3% of the samples. The mean age of the population was 24 years, with a higher frequency of UTI in the 1st and 2nd trimesters of gestation. Tetracycline, Penicillin, Ampicillin and Cephalotin were the most resistant antimicrobial agents observed and Cephalexin, Nitrofurantoin and Amoxicillin were the most prescribed for this population. Thirty five antimicrobials were categorized into groups by priority order of test according to the specific microorganisms. The antimicrobial standardization protocol for the treatment of UTI, directed to pregnant women, can contribute to improve the therapeutic choice and the rational use of medicines.

Key words: Urinary Tract Infections, Anti-Bacterial Agents, Pregnant Women

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1 – Perfil de resistência dos 168 uropatógenos isolados de gestantes assistidas no CSEGSF-ENSP e Clínica Vitor Valla, RJ, entre 2012 a 2015.....	36
Tabela 2 – Características gerais e clínicas das gestantes assistidas com ITU no CSEGSF e Clínica Vitor Valla entre 2012 a 2015.....	38
Tabela 3 – Antimicrobianos prescritos para o tratamento de ITU em gestantes, segundo o trimestre de gestação no CSEGSF e Clínica Vitor Valla, RJ 2012 a 2015.....	39
Tabela 4 – Busca sistemática sobre o tratamento de infecções urinárias (ITU) em gestantes com seleção de 10 artigos entre revisões e <i>guidelines</i> no período de 2006 a 2016.....	44
Tabela 5 – Antimicrobianos para infecção do trato urinário constantes em listas de referência nacionais.....	46
Tabela 6 – Disponibilidade no mercado nacional e indicação para o tratamento de infecção urinária dos antimicrobianos selecionados para Enterobacteriaceae, <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp. e <i>Streptococcus</i> spp. constantes no CLSI 2017.....	51
Tabela 7 – Disponibilidade no mercado nacional dos antimicrobianos encontrados na busca sistemática.....	54
Tabela 8 – Disponibilidade no mercado nacional e indicação para o tratamento de ITU dos antimicrobianos presentes no CLSI 2017 e dos encontrados na busca segundo a sensibilidade aos patógenos.....	55
Tabela 9 – Antimicrobianos de acordo com as suas características de toxicidade e efetividade / segurança.....	58
Tabela 10 – Padronização dos antimicrobianos para o TSA direcionado para gestantes com ITU	60
Tabela 11 – Relação dos antimicrobianos indicados para o tratamento de ITU em gestantes de acordo com o grupo de teste em TSA e micro-organismo.....	62
Quadro 1 – Descritores utilizados para a busca sistemática nas bases de dados Medline e Lilacs.....	32

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Perfil dos uropatógenos isolados de gestantes assistidas no CSGSF-ENSP e Clínica Vitor Valla, RJ, 2012 a 2015.....	35
Figura 2 – Perfil de resistência dos 168 uropatógenos isolados de gestantes segundo a classe farmacológica, CSEGSF-ENSP e Clínica Vitor Valla, RJ, 2012 e 2015.....	37
Figura 3 – Antimicrobianos prescritos para o tratamento de ITU por enterobactérias em gestantes assistidas no CSEGSF e Clínica Vitor Valla, RJ 2012 a 2015.....	40
Figura 4 – Antimicrobianos prescritos para o tratamento de ITU por bactérias Gram positivas em gestantes assistidas no CSEGSF e Clínica Vitor Valla, RJ 2012 a 2015.....	40
Figura 5 – Relação entre os antimicrobianos mais prescritos para as gestantes e o seu perfil de susceptibilidade na população em estudo, assistidas no CSEGSF e Clínica Vitor Valla, RJ 2012 a 2015.....	41
Figura 6 – Prescrição de Cefalexina, Amoxicilina e Nitrofurantoína para as 153 gestantes assistidas no CSEGSF e Clínica Vitor Valla, RJ 2012 a 2015 por trimestre gestacional	41
Figura 7 – Fluxograma da busca sistemática e seleção de artigos sobre efetividade e segurança de antimicrobianos utilizados em infecções do trato urinário em gestantes.....	42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADEC – *Australian Drug Evaluation Committe*

Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATC – *Anatomical Therapeutic Chemical*

BRCAS – *Brazilian Committe on Antimicrobial Susceptibility Testing*

CAAE – Certificado de Apresentação para Apreciação Ética

CGLAB – Coordenação Geral de Laboratórios de Saúde Pública

Cled – *Cystine lactose electrolyte deficient*

CLSI – *Clinical and Laboratory Standards Institute*

DST – Doença sexualmente transmissível

EMB – Eosina azul de metileno

Ensp – Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca

EUCAST – *European Committe on Antimicrobial Susceptibility Testing*

FDA – *Food and Drug Administration*

ICMS – Imposto sobre circulação de mercadoria e serviço

ITU – Infecção do trato urinário

Lilacs – Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

Medline – *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*

NCCLS – *National Committe on Clinical Laboratory Standards*

OMS – Organização Mundial de Saúde

Remume – Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

Rename – Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

Teias – Território Integrado de Atenção à Saúde

TSA – Teste de sensibilidade aos antimicrobianos

UFC – Unidade formadora de colônias

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA	14
1.1 ETIOLOGIA DAS INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO	15
1.2 DIAGNÓSTICO.....	16
1.3 O TESTE DE SENSIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS E SUA IMPORTÂNCIA.....	18
1.4 DOCUMENTAÇÃO-PADRÃO E A ROTINA LABORATORIAL	19
1.5 USO DE ANTIMICROBIANOS EM INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO	21
1.6 USO DE ANTIMICROBIANOS EM INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO NA GESTAÇÃO	22
1.7 RESISTÊNCIA BACTERIANA	24
2. JUSTIFICATIVA	27
3. OBJETIVOS	29
3.1 GERAL	29
3.2 ESPECÍFICOS	29
4. METODOLOGIA	30
4.1 DESCRIÇÃO DOS PATÓGENOS E PERFIL DE SUSCEPTIBILIDADE	30
4.2 PERFIL DA POPULAÇÃO EM ESTUDO.....	31
4.3 ANTIMICROBIANOS PRESCRITOS.....	31
4.4 BUSCA SISTEMÁTICA NA LITERATURA.....	31
4.5 PADRONIZAÇÃO DOS ANTIMICROBIANOS PARA A REALIZAÇÃO DO TSA DIRECIONADO ÀS GESTANTES.....	33
4.6 ANÁLISE DE DADOS	34
4.7 ASPECTOS ÉTICOS.....	34
5. RESULTADOS.....	35
5.1 PERFIL DOS PATÓGENOS E SUSCEPTIBILIDADE.....	35
5.2 PERFIL DA POPULAÇÃO EM ESTUDO.....	37
5.3 PERFIL DOS ANTIMICROBIANOS PRESCRITOS	38
5.4 BUSCA SISTEMÁTICA NA LITERATURA	42

5.5	PROTOCOLO DE TSA DIRECIONADO ÀS GESTANTES	51
6.	DISCUSSÃO	62
6.1	LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	67
7.	CONCLUSÕES.....	68
8.	PERSPECTIVAS FUTURAS	69
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70
	APÊNDICE 1	83
	ANEXO 1	84
	ANEXO 2	87
	ANEXO 3	91
	ANEXO 4	92
	ANEXO 5 – Mudança de Título (Justificativa)	93

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

As Infecções do Trato Urinário (ITU) são respostas inflamatórias à invasão bacteriana ao longo do trato urinário que acometem cerca de 150 milhões de pessoas no mundo, sendo causa importante de morbidade em crianças, homens idosos e mulheres de todas as idades (STAMM; NORRBY 2001; LE et al., 2004; FLORES-MIRELES et al., 2015). Vários fatores estão associados às ITU tais como: variações anatômicas do trato urinário, esvaziamento incompleto da bexiga, relações sexuais, uso de diafragma, contraceptivos espermicidas e gravidez (SHEERIN, 2015).

As ITU podem ser caracterizadas pela sua evolução como: episódio único/isolado, recidiva/recaída, reinfeção, crônica e recorrente, de acordo com persistência do micro-organismo ou sucesso terapêutico (ANVISA, 2013a). Clinicamente podem ser qualificadas como não-complicadas e complicadas. As não-complicadas afetam indivíduos saudáveis, que não possuem anomalias na estrutura do trato urinário podendo ser ITU baixas, causando cistite ou altas, causando pielonefrite. As ITU complicadas são definidas pela associação da infecção com fatores que comprometem o trato urinário ou a defesa do hospedeiro (HOOTON, 2012; FLORES-MIRELES et al., 2015). As ITU podem ainda ser classificadas como sintomáticas, quando a infecção induz uma resposta inflamatória, e assintomáticas (também conhecidas como bacteriúrias assintomáticas) limitando-se apenas ao crescimento bacteriano na urina sem manifestação clínica (DUARTE et al., 2008; MATUSZKIEWICZ-ROWINSKA et al., 2015).

Nas gestantes, esse tipo de infecção é comum, ocorrendo em 10 a 12% desta população, principalmente no primeiro trimestre (LE et al., 2004; JACOBIUNAS; PICOLI, 2007; SCHENKEL et al., 2014). Isso se deve a mudanças anatômicas, fisiológicas e hormonais que ocorrem durante este período (FIGUEIRÓ-FILHO et al., 2009; CALEGARI et al., 2012; MATUSZKIEWICZ-ROWINSKA et al., 2015; SOUZA et al., 2015). A progesterona atua relaxando a musculatura lisa do ureter e, concomitantemente, a possibilidade de refluxo vesicouretral, comum em gestantes nos dois últimos trimestres, promovendo o desenvolvimento de pielonefrite (GILSTRAP; RAMIN, 2001; NORRBY, 2009). Estima-se que 50% das mulheres que já tiveram ITU em algum momento antes da gestação, poderão desenvolver a infecção durante o

período gestacional (SHEERIN, 2015). Esta população também apresenta prevalência da bacteriúria assintomática (RIZVI et al., 2011), ocorrendo em cerca de 10% das grávidas (MIGNINI et al., 2009; CALEGARI et al., 2012). Estudo brasileiro realizado no Rio Grande do Sul, com gestantes no primeiro trimestre de gestação, constatou que 16% destas apresentaram bacteriúria assintomática (JACOBIUNAS; PICOLI, 2007), percentual maior do que o descrito por outros autores (HALBE, 2000; CALEGARI et al., 2012; SHEERIN, 2015).

É importante ressaltar que cerca de 20 a 30% das gestantes podem desenvolver infecção sintomática (cistite e até pielonefrite) caso a bacteriúria assintomática não seja tratada (NICOLLE et al., 2005; FASALU-RAHIMAN et al., 2015; GLASER; SCHAEFFER, 2015; SHEERIN, 2015). A falta de tratamento de ITU em gestantes está associada ainda a um aumento do risco de baixo peso ao nascimento, de parto pré-termo, além de pré-eclâmpsia, hipertensão e anemia, demonstrando a importância do diagnóstico e tratamento de ITU durante a gestação (SCHIEVE et al., 1994; FIGUEIRÓ-FILHO et al., 2009; RIZVI et al., 2011; SHEERIN, 2015; GLASER; SCHAEFFER, 2015; EASTER et al., 2016).

1.1 ETIOLOGIA DAS INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO

A grande maioria dos micro-organismos causadores da ITU, são seres procarióticos que possuem dentre os seus principais elementos estruturais: parede celular, membrana plasmática, citoplasma, além disso podem possuir estruturas como plasmídeo, flagelos e pili ou fímbria (NOGUEIRA; MIGUEL, 2010). A estrutura, a composição química e espessura da parede celular diferem nas bactérias Gram-positivas e Gram-negativas (LEVINSON, 2016). *Escherichia coli*, bactéria Gram-negativa que pertencente à família Enterobacteriaceae e faz parte da microbiota anfibiótica do intestino de mamíferos, é o agente etiológico de maior prevalência nos casos de infecção urinária, e no caso das gestantes, a ocorrência do hiperestrogenismo favorece a adesão de certas cepas de *Escherichia coli* portadoras de adesinas tipo I, às células uroepiteliais (ROOS et al., 2006; DUARTE et al., 2008; FIGUEIRÓ-FILHO et al., 2009). Além disso, a alcalinização do pH na urina da gestante favorece o crescimento desse micro-organismo (FASALU-RAHIMAN et al., 2015). Considerando ainda as bactérias Gram-negativas, outras espécies estão envolvidas com as ITU, tais como:

Klebsiella pneumoniae, *Proteus mirabilis* e bactérias do gênero *Enterobacter*. As bactérias Gram-positivas tais como *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae* e outros *Staphylococcus* coagulase negativos também são associadas às ITU, porém com menor prevalência, embora *Staphylococcus saprofíticos* tenha sido associado em especial a ITU em mulheres. (DUARTE et al., 2002; DUARTE et al., 2008; ORDEN-MARTÍNEZ et al., 2008). Na Turquia, um estudo mostrou predomínio de *Escherichia coli*, seguido de *Klebsiella* spp. nas ITU, em cada um dos três trimestres de gestação, apontando em terceiro lugar a presença de *Enterococcus* spp. (UNLU et al., 2014). Já no Brasil, um estudo realizado em Porto Alegre comparando os três trimestres de gestação evidenciou uma maior prevalência de *Escherichia coli* no primeiro e segundo trimestre quando comparado ao terceiro trimestre de gestação, além de observar a ocorrência da infecção causada por *Enterococcus* spp, *Streptococcus agalactiae*, *Proteus mirabilis* e *Klebsiella pneumoniae* (SCHENKEL et al., 2014).

1.2 DIAGNÓSTICO

A urocultura é considerada como método padrão-ouro para o diagnóstico laboratorial das ITU (HOOTON et al., 2010; SCHMIEMANN et al., 2010; ANVISA, 2013a; VETTORE et al., 2013; JOHNSON; KIM, 2015; VAN DER ZEE et al., 2016), sendo a interpretação correta dos resultados fundamental para o sucesso terapêutico (DUARTE et al., 2008). Contudo, na rotina clínica, o diagnóstico das ITU é baseado no histórico e exame clínico, observando os sintomas e sinais para suspeita de cistite, recorrendo a urocultura apenas em casos de suspeita de pielonefrite (GUPTA et al., 2011; HOOTON, 2012; SIGN, 2012; NICE, 2015). No caso das gestantes, a ocorrência de ITU é frequente e há urgência no tratamento, podendo não haver tempo hábil para confirmação por cultura e antibiograma (CALEGARI et al., 2012). Na rotina do acompanhamento pré-natal, a solicitação da urocultura é prevista para a primeira visita ou entre a 12^a e a 16^a semana de gestação (JOHNSON; KIM, 2015). A importância da realização da urocultura para acompanhamento do pós tratamento em ITU recorrentes em gestantes é ressaltada em um estudo realizado no Rio Grande do Sul que observou que 40% das gestantes hospitalizadas entre 2007 e 2010 tiveram mais de uma internação por pielonefrite na mesma gestação, sendo que a ocorrência de ITU prévia aumentou a chance de recorrência da doença (CALEGARI et al., 2012).

Através do critério de Kass (1962), a contagem de colônias $\geq 10^5$ UFC/mL indica infecção urinária (ANVISA, 2013a; SHEERIN, 2015), porém contagens entre 10^2 a 10^4 UFC/mL devem ser consideradas em mulheres sintomáticas (STAMM, 1983; ANVISA, 2013a), podendo o valor de referência variar de acordo com a forma de coleta (jato médio, cateterismo, punção suprapúbica) (ANVISA, 2013b). No caso das gestantes, resultado com contagem de colônias $\leq 10^5$ UFC/mL pode ser considerado infecção urinária (ANVISA, 2013b).

Outros testes, tais como a bacterioscopia de urina, fita-reagente e laminocultivo são descritos como auxiliares no diagnóstico de ITU (SCHMIEMANN et al., 2010; ANVISA, 2013a; JOHNSON; KIM, 2015). A bacterioscopia de urina indica infecção urinária caso sejam encontradas uma ou mais bactérias por campo em urina não centrifugada, sugerindo um número de colônia de $\geq 10^5$ UFC/mL. No entanto, a presença de células epiteliais e vários tipos morfológicos de bactérias sugerem contaminação (ANVISA, 2013a). Os laminocultivos apresentam ótima resposta para diagnóstico e apresentam diversas vantagens tais como: baixo custo, dispensa de pessoal treinado em microbiologia para manipulação, possibilidade da realização do exame em qualquer lugar e eliminação do risco de contaminação da amostra no transporte devido ao seu contato direto com o meio de cultura. O uso de fita-reagente pode ser indicado para pacientes ambulatoriais como um primeiro nível de triagem, devendo ser clinicamente correlacionado para o diagnóstico de ITU (MAMBATTA et al., 2015). Entretanto, a avaliação da acurácia dos testes de fita-reagentes, para a avaliação de nitrato e leucócito esterase e o laminocultivo (*dipslide*) para o diagnóstico de bacteriúrias assintomáticas, constatou que cerca de 46% das gestantes assintomáticas não seriam diagnosticadas e tratadas com base nestes métodos (MIGNINI et al., 2009).

A ultrassonografia, pode ser realizada para auxiliar na avaliação das ITU que não respondem ao tratamento, objetivando investigar a ocorrência de infecções complicadas ou obstruções (CALEGARI et al., 2012; FARKASH et al., 2012; GLASER; SCHAEFFER, 2015). Em caso de suspeita de pielonefrite, que acomete de 1 a 2% das gestantes (DUARTE et al., 2008), a presença de um desvio para esquerda na contagem diferencial de leucócitos do hemograma pode auxiliar no diagnóstico (CALEGARI et al., 2012).

A despeito de todas as ferramentas disponíveis até o momento, apenas a cultura tradicional, quantitativa e qualitativa, seguida do teste de sensibilidade aos

antimicrobianos (TSA) permite identificar o micro-organismo causador da ITU e avaliar a sensibilidade do mesmo aos antimicrobianos (MIGNINI et al., 2009).

1.3 O TESTE DE SENSIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS E SUA IMPORTÂNCIA

O TSA tem como finalidade determinar a sensibilidade bacteriana *in vitro* frente a agentes antimicrobianos contribuindo para a escolha do antimicrobiano mais adequado (ANVISA, 2008a; JORGENSEN; FERRARO, 2009). O TSA pode ser realizado por diferentes métodos tais como: diluição em caldo, gradiente antimicrobiano, difusão em disco e por sistema automatizado (JORGENSEN; FERRARO, 2009). Os métodos de gradiente e difusão em disco são os mais flexíveis permitindo testar antimicrobianos novos; adicionalmente, a difusão em disco é considerado o método mais econômico (JORGENSEN; FERRARO, 2009).

A interpretação do resultado do TSA é realizada por critérios estabelecidos por uma documentação-padrão baseada em 3 tipos de dados: microbiológico, farmacocinético e farmacodinâmico, e resultados de estudos clínicos (JORGENSEN; FERRARO, 2009; CLSI, 2016). A emissão do resultado pelas categorias: Sensível (o micro-organismo é sensível ao antimicrobiano), Intermediário (a resposta clínica é baixa que pode gerar um tratamento ineficaz) e Resistente (o micro-organismo resiste a ação do antimicrobiano), permite ao clínico selecionar a terapia mais indicada (JORGENSEN; FERRARO, 2009; CLSI, 2017). O antimicrobiano deve ser selecionado não apenas pela sensibilidade das bactérias mais incidentes, mas também considerando fatores como: esquema posológico, toxicidade, padrões de práticas do local, prevalência de resistência na comunidade, custo e facilidade de aquisição (GUPTA et al., 2011).

O TSA é uma importante ferramenta no monitoramento da evolução da resistência bacteriana; auxilia na aplicação de medidas de controle para evitar o aumento de bactérias multirresistentes e pode ser realizado para confirmar a susceptibilidade ao antimicrobiano selecionado com base em dados clínicos (ANVISA, 2007; ANVISA, 2008a; JORGENSEN; FERRARO, 2009). O surgimento de novos mecanismos de resistência aos antimicrobianos, exige que o desempenho dos dispositivos de susceptibilidade seja constantemente avaliado e atualizado quando necessário (JORGENSEN; FERRARO, 2009).

1.4 DOCUMENTAÇÃO-PADRÃO E A ROTINA LABORATORIAL

Atualmente, muitos laboratórios na Europa seguem a padronização estabelecida pela *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) para a realização do TSA, apesar de alguns países terem seus próprios comitês de padronização como o Reino Unido (*British Society for Antimicrobial Chemotherapy*) e a França (Comité de *l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie*). Países que não possuem o seu próprio comitê, comumente seguem as recomendações do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), documentação norte-americana antigamente conhecida como *National Committee on Clinical Laboratory Standards* (NCCLS) (BROWN et al., 2016). No caso do Brasil, o CLSI vem sendo utilizado como documento-padrão nos laboratórios clínicos e adotado pela Rede Brasileira de Monitoramento da Resistência Microbiana coordenada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e Coordenação Geral de Laboratórios de Saúde Pública (CGLAB), em cooperação com a Organização Pan-Americana da Saúde (ANVISA, 2008b). Contudo, o País vem estabelecendo o seu próprio comitê de padronização, o *Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (BRCAST) no qual participam as Sociedades Brasileiras de Análises Clínicas, de Infectologia, de Microbiologia e de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial. Dentre os principais objetivos deste comitê está o de buscar um consenso internacional e/ou harmonização com o EUCAST e com o CLSI (BRCAST, 2016).

Documentos de padronização como o CLSI, se aplicam para o diagnóstico de qualquer micro-organismo responsável por um processo infeccioso que demande uma terapia antimicrobiana (MIGNINI et al., 2009). Neste documento, o TSA auxilia os laboratórios na seleção dos antimicrobianos adequados para o tratamento das infecções diagnosticadas na rotina. O documento é estruturado em tabelas categorizadas por ordem prioritária de teste dos agentes antimicrobianos e de acordo com os grupos de microorganismos e micro-organismos específicos (CLSI, 2017).

As tabelas são compostas pelas seguintes categorias: 1) Grupo A: contempla medicamentos apropriados para inclusão em testes primários de rotina de grupos específicos de micro-organismos; 2) Grupo B: contempla agentes clinicamente importantes, especialmente nas infecções nosocomiais, os quais podem merecer testes primários (entretanto esses agentes podem ser reportados apenas seletivamente, como

quando o micro-organismo é resistente a agentes do Grupo A); 3) Grupo C: contempla agentes antimicrobianos alternativos ou suplementares que devem ser testados em instituições afetadas por cepas endêmicas ou epidêmicas resistentes a várias drogas primárias, para tratamento de pacientes alérgicos às drogas primárias, para tratamento de organismos pouco comuns, ou para fornecer informações ao pessoal de controle de infecção, como ferramenta epidemiológica; 4) Grupo U: contempla certos agentes antimicrobianos que são usados, somente ou principalmente, no tratamento de infecções do trato urinário, podendo outros agentes com indicações mais amplas serem incluídos no Grupo U contra patógenos específicos do trato urinário (ex., *P. aeruginosa*); 5) Grupo O (“outros”): contempla agentes que possuem indicação clínica para o grupo de organismos, mas, em geral, não são candidatos para testes e resultados rotineiros (nos Estados Unidos); 6) Grupo Inv. (“investigação”): inclui agentes que estão sendo pesquisados para o grupo de organismos, mas ainda não foram aprovados pelo FDA (CLSI, 2017).

Segundo o CLSI, a seleção dos antimicrobianos para as análises de rotina e pesquisas específicas deve ser feita por cada laboratório, por meio de trabalho multidisciplinar incluindo especialistas em doenças infecciosas, farmacêuticos, assim como os comitês de farmácia e terapêutica e de controle de infecção hospitalar (CLSI, 2017).

Considerando a estrutura e recomendações descritas pelo CLSI, o documento não é específico para nenhum grupo de pacientes tais como idosos, crianças e gestantes, que possuem características fisio-farmacológicas distintas e requerem muitas vezes terapia específica. A não especificidade do CLSI para determinados perfis de pacientes possibilita análise de antimicrobianos para testes primários na rotina laboratorial com gentamicina e norfloxacino (CLSI, 2017) por exemplo, que atravessam a barreira placentária e atingem altos níveis no líquido amniótico e cordão umbilical, com potencial efeito teratogênico sendo contra indicados em gestantes (MICROMEDEX, 2016). A amicacina, testada em casos de resistência à ampicilina, cefazolina e gentamicina (CLSI, 2017), é contraindicada em gestante, a menos que não haja alternativa terapêutica (LUZ, 2002; BARROS; BARROS, 2009).

1.5 USO DE ANTIMICROBIANOS EM INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO

O tratamento para ITU pode variar de acordo com as características clínicas da infecção (assintomáticas, complicadas ou não-complicadas), como também aspectos anatômicos como ITU do baixo ventre (cistite) ou do alto ventre (pielonefrite). A terapêutica ainda deve levar em consideração a fisiologia do paciente com diretrizes de tratamento para adultos, com algumas especificidades entre homens e mulheres (GUPTA et al., 2011; SIGN, 2012), como também diretrizes para populações especiais como lactantes, crianças, idosos, gestantes e diabéticos (GRABE et al., 2015). O conhecimento dos padrões de resistência local é necessário para orientar o tratamento empírico (STAMM, 2008)

Esta escolha também pode estar relacionada com a especialidade do médico. Os obstetras, por exemplo, preferem iniciar o tratamento da cistite aguda com a nitrofurantoína, já os médicos internistas e generalistas, por sua vez, utilizam mais frequentemente sulfametoxazol + trimetoprima como primeira escolha e, além disso, optam por tratamentos menos prolongados. O ciprofloxacino ou o norfloxacino são utilizados menos frequentemente como fármacos de primeira escolha para o tratamento de pacientes com ITU não complicada, porém no Brasil é possível que o uso de quinolonas seja muito maior em função a grande resistência de *Escherichia coli* a sulfametoxazol + trimetoprima e ampicilina / amoxicilina (BARROS; THOMÉ, 2004).

A antibioticoterapia para tratamento de ITU simples em homens é semelhante ao usado nas mulheres, porém, pelo menos por sete dias. Em pacientes com ITU complicada sintomática os antibióticos de amplo espectro são os mais recomendados como, ampicilina + gentamicina, e cefalosporinas de terceira geração. Os casos não tão graves podem ser tratados com fluoroquinolonas (BARROS; THOMÉ, 2004). De um modo geral, as principais opções terapêuticas para ITU em adultos com função renal normal são: para cistite, norfloxacino, nitrofurantoína, cefuroxima, cefalexina e fosfomicina + trometamol; para pielonefrite, ciprofloxacino, cefuroxima e ceftriaxona; e para ITU de origem hospitalar, ciprofloxacino, ceftazidima, cefepima, ampicilina+sulbactam, piperacilina+tazobactam, entre outros (RORIZ-FILHO et al., 2010).

1.6 USO DE ANTIMICROBIANOS EM INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO NA GESTAÇÃO

Os antimicrobianos são a segunda classe de medicamentos mais utilizada durante a gestação (AMANN et al., 2006). Os compostos considerados clássicos, como as penicilinas por exemplo, costumam ser utilizados durante todo período gestacional (AMANN et al., 2006; SANTOS et al., 2010). Contudo, o uso desses medicamentos é menor no período da gestação quando comparado a períodos anteriores à gravidez. Estudos no Canadá e Alemanha mostram redução de uso de 20% a 50 % (AMANN et al., 2006; SANTOS et al., 2010). Isso pode estar relacionado à preocupação quanto aos danos associados a tais medicamentos durante o período gestacional (SANTOS et al., 2010). O uso de antimicrobianos é menor no primeiro trimestre (STOKHOLM et al., 2013), possivelmente, devido ao princípio geral de prevenir a exposição no período da organogênese (MITCHELL et al., 2011). No terceiro trimestre, há aumento na prevalência de uso, atribuído às mudanças fisiológicas associadas ao crescimento fetal durante a gestação (STOKHOLM et al., 2013).

As reações adversas associadas ao uso de antimicrobianos na gestação podem ser evidenciadas em estudos como o realizado na Dinamarca, que demonstrou o aumento do risco de asma em crianças expostas a antimicrobianos no período gestacional (STENSBALLE et al., 2008). A exposição à eritromicina e amoxicilina-clavulanato também foi associada a um aumento significativo no número de crianças com diversas alterações funcionais e paralisia cerebral (KENYON et al., 2008; MATUSZKIEWICZ-ROWINSKA et al., 2015). Alterações na microbiota vaginal ocorrem devido ao uso de antibióticos durante a gestação, e contribuem para o aumento do isolamento de *Escherichia coli* e de espécies de *Staphylococcus* e por conseguinte à ocorrência de infecção, com potencial morbidade, parto pré-maturo, infecção neonatal entre outras consequências (STOKHOLM et al., 2014).

Segundo a classificação de 1975 da *Food and Drug Administration* (FDA) os fármacos apresentam cinco níveis de toxicidade (A, B, C, D e X) quanto ao risco de dano fetal (BRIGGS et al., 2005; DEL FIOLE et al., 2007). Os mais indicados são os das categorias A e B, pois não apresentam riscos ou são menos nocivos (DEL FIOLE et al., 2007). No entanto há críticas quanto a esta classificação por basear-se em informações não consistentes quanto ao grau de risco fetal podendo gerar interpretações equivocadas.

Diante disso, em dezembro de 2014, foi estabelecido um novo sistema de classificação utilizado em medicamentos na gravidez que se destina a ser mais objetivo e auxiliar na tomada de decisões (FDA, 2015; GLASER; SCHAEFFER, 2015). O risco dos medicamentos é descrito segundo informações relevantes em humanos, animais e dados farmacológicos considerando: anormalidades estruturais, mortalidade embrio-fetal e/ou infantil, comprometimento funcional e alterações do crescimento (FDA, 2015).

Entre os antimicrobianos mais prescritos para as gestantes, estão as penicilinas como a penicilina G, ampicilina e amoxicilina, seguidas pelas cefalosporinas, no qual se destaca a cefalexina, usada ao longo de todo o período (DEL FIOLE et al., 2007; MITCHELL et al., 2011). Esses medicamentos são considerados de uso seguro durante a gestação (AMANN et al., 2006). Porém, apesar de no passado a ampicilina ter sido usada extensivamente como tratamento de primeira linha, nos últimos anos, sua utilidade tem sido limitada devido ao crescente aparecimento de amostras bacterianas resistentes (BAUMGARTEN et al., 2015).

A nitrofurantoína, da família dos nitrofuranos, e as cefalosporinas de primeira geração como a cefuroxima foram os antimicrobianos de escolha para tratamento de ITU não-complicadas em gestantes no sul do Brasil (SCHENKEL et al., 2014). O uso da nitrofurantoína chegou a ser questionado, pelo aumento do risco de anoftalmia, malformação cardiovascular, fissuras orais e anomalias cranianas (CRIDER et al., 2009). No entanto um estudo de coorte retrospectivo, de 1999 a 2009 não corroborou esta associação, sustentando a utilidade da nitrofurantoína no primeiro trimestre de gestação (GOLDBERG et al., 2013). Alguns autores sugerem que cefalexina e fosfomicina sejam os antibióticos mais seguros durante a gestação, devido à alta sensibilidade de *Escherichia coli* e por não apresentarem efeitos teratogênicos (ROSAL et al., 2014; BAUMGARTEN et al., 2015). A eficácia do cefibuten, uma cefalosporina de terceira geração e da fosfomicina-trometamol no tratamento de cistites em mulheres grávidas foi demonstrada em um estudo prospectivo, que ressaltou ainda a eficácia desses medicamentos utilizados em dose única ou em tratamentos de curta duração na ITU em gestantes (KRCMERY et al., 2001). Todavia, revisões da *Cochrane Library* demonstraram que o tratamento com dose única pode ser menos eficaz quando comparado aos tratamentos de curta duração (4 a 7 dias) (GUINTO et al., 2010; WIDMER et al., 2011). A individualização da terapia bem como acompanhamento do tratamento com antimicrobianos em gestantes devem ser observados, pois durante este

período há um aumento da filtração glomerular resultando no aumento da eliminação renal de diversos medicamentos, como ampicilina, penicilina, cefalosporina e eritromicina (AMANN et al., 2006).

Além dos efeitos teratogênicos, da sua toxicidade e do esquema posológico, outra preocupação na seleção do antimicrobiano é a resistência bacteriana, devendo o clínico observar o perfil de resistência da localidade no momento da seleção e discutir com os demais profissionais de saúde a melhor opção terapêutica (JORGENSEN; FERRARO, 2009; GUPTA et al., 2011; GLASER; SCHAEFFER, 2015).

1.7 RESISTÊNCIA BACTERIANA

A resistência bacteriana pode ser definida como a capacidade de um micro-organismo de resistir a um fármaco antimicrobiano que foi originalmente eficaz para o tratamento de infecções causadas por esse micro-organismo (WHO, 2015). Os mecanismos de resistência podem ocorrer de forma intrínseca a certas classes de antibacterianos, adquirida de antibacterianos outrora sensíveis, ou ainda por mutação de genes residentes ou aquisição de novos genes (ARCHER; POLK, 2008). O nível de resistência pode variar segundo a localização geográfica e se a infecção for de origem nosocomial ou comunitária (SHEERIN, 2015).

A resistência bacteriana a antimicrobianos é um importante problema de saúde pública, comprometendo a eficácia da terapêutica empregada para as doenças infecciosas. O uso indiscriminado de antibiótico através da automedicação e do aumento da prescrição desse tipo de medicamento pelos médicos, é o maior fator no desenvolvimento dessa resistência aos antibióticos (GURGEL; CARVALHO, 2008; WAGENLEHNER et al., 2011).

O crescimento da resistência bacteriana implica na restrição do uso de antimicrobianos que outrora eram usados em larga escala. Um exemplo claro é a Ampicilina, que era o medicamento de primeira linha, principalmente para gestantes, no tratamento de ITU e que hoje apresenta um aumento crescente no perfil de resistência, principalmente frente aos uropatógenos de maior prevalência como *E. coli*. (CALDERÓN-JAIMES et al., 2013; CARVALHO et al., 2016; DERESE et al., 2016). Apesar da frequência do uropatógeno e o seu perfil de sensibilidade e resistência variarem de acordo com a região e a população estudada, de um modo geral, observa-se

em diferentes regiões do Brasil resistência principalmente à ampicilina, às sulfonamidas e combinações (sulfametoxazol+trimetropima), e às cefalosporinas (grupo de antimicrobianos muito usado para gestante) como a cefalotina (KOCH et al., 2008; MAGALHÃES et al., 2008; LEITE et al., 2009; SCHENKEL et al., 2014; ALVES et al., 2016; ANDRADE et al., 2016; FARIA et al., 2016; OLIVEIRA et al., 2016).

A resistência bacteriana crescente frente aos antimicrobianos disponíveis tem gerado resistência a múltiplos antibacterianos. A multirresistência acontece por dois principais mecanismos: aquisição de múltiplos genes de resistência não-relacionados e o desenvolvimento, em um único gene ou complexo de genes, de mutações que medeiam a resistência a uma série de compostos não relacionados (ARCHER; POLK, 2008). Os organismos uropatógenos multirresistentes a medicamentos estão se tornando uma ameaça crescente para a saúde pública, uma vez que os membros da família Enterobacteriaceae adquirem cada vez mais β -lactamases de espectro estendido (ESBLs) tais como cefotaximases (CTX-Ms) e oxacilinases (OXAs), AmpC-type β -lactamases e carbapenemases (FLORES-MIRELES et al., 2015).

Em Goiânia – GO, um estudo constatou a presença de micro-organismos multirresistentes em 71,4% das uroculturas positivas em amostras de gestantes, ressaltando a importância de um diagnóstico preciso e tratamento adequado (BORGES et al., 2014). Apesar da existência de protocolos, manuais e *guidelines* para a orientação no tratamento antimicrobiano de ITU em gestantes disponibilizados por organizações federais e centros de cuidado à saúde (FEBRASGO, 2011; RIZVI et al., 2011; JOHNSON; KIM, 2015; MATUSZKIEWICZ-ROWINSKA et al., 2015; NICE, 2015;), a prescrição de medicamentos durante a gestação é um desafio para os médicos que precisam tratar a infecção e ao mesmo tempo proteger o feto de possíveis reações adversas do medicamento (MITCHELL et al., 2008; STOKHOLM et al., 2013), associando sua escolha a um medicamento que tenha baixo nível de resistência bacteriana (RIZVI et al., 2011), além do fácil acesso e baixo custo (KRCMERY et al., 2001; SOUZA et al., 2015). Desta forma, o monitoramento dos padrões de resistência em bases regulares é recomendado (NICE, 2015; SHEERIN, 2015).

Devido ao aumento da resistência aos antimicrobianos, outras medidas profiláticas para ITU recorrentes foram incentivadas, como o uso de estrogênio intravaginal, supositórios e cápsulas com lactobacilos, oxicoco (fruto também conhecido como arando-vermelho), D-Mannose, além do uso de vacinas e acupuntura

que necessitam de estudos mais aprofundados (BEEREPOOT; GEERLINGS, 2016). O suco de *Cranberry* (oxicoco no Brasil) muito utilizado para prevenir ITU também é outra opção alternativa, pois possui substâncias como frutose e proantocianidinas que podem impedir a aderência de *Escherichia coli* na superfície mucosa do trato urinário (FOO et al., 2000; HOWELL, 2007). Porém, estudos recentes demonstram pouca diferença entre pessoas com ITU que tomavam produtos de *cranberry* em comparação com placebo ou nenhum tratamento. Além disso, o suco de *cranberry* não parece ter um benefício significativo na prevenção de ITU e pode ser de difícil consumo a longo prazo. As cápsulas e tabletes de *cranberry* também foram ineficazes (JEPSON et al., 2012). Da mesma forma, têm sido desenvolvidas novas pesquisas em busca de terapias contra mecanismos de virulência, como nano moléculas visando a virulência bacteriana específica para toxinas ou estruturas como os *pili* bacterianos (Pilicidas), e o uso de receptores análogos para competir e bloquear ligações intercelulares (FLORES-MIRELES et al., 2015).

Diante do contexto exposto acima, para as gestantes, que apresentam uma incidência de infecção urinária sintomática e assintomática significativa, que pode levar a complicações e até mesmo à hospitalização, a restrição terapêutica devido às ressalvas quanto à segurança do uso de antimicrobianos nesta população, demonstra que o diagnóstico precoce e preciso e a escolha do antimicrobiano adequado, são fundamentais para o êxito no tratamento de ITU.

2. JUSTIFICATIVA

O Laboratório de Microbiologia (LabMicro) do Departamento de Ciências Biológicas (DCB) da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca (ENSP) em colaboração há mais de 20 anos com o Centro de Saúde Escola Germano Sinval Faria (CSEGSF) e nos últimos cinco anos com Clínica da Família Victor Valla, presta serviço realizando exames principalmente urocultura (padrão ouro no diagnóstico de ITU) e TSA. Do total de amostras recebidas pelo Laboratório, cerca de 30% são de gestantes em acompanhamento pré-natal nessas unidades, nas quais cerca de 10% apresentam urocultura positiva, consoante com o descrito na literatura (SCHENKEL et al., 2014; LE et al., 2004).

As gestantes podem apresentar bacteriúria assintomática e sintomática devendo ser tratada em ambos os casos devido ao risco de desenvolvimento de feto com baixo peso ao nascimento, de parto pré-termo, além de pré-eclâmpsia, hipertensão e anemia, demonstrando a importância de um diagnóstico preciso e escolha do tratamento adequado considerando não apenas a sensibilidade das bactérias mais incidentes, mas também outros fatores como: esquema posológico, toxicidade, custo e facilidade de aquisição.

O TSA é um teste utilizado para orientar a escolha terapêutica para o tratamento e também uma ferramenta importante para o monitoramento da evolução da resistência bacteriana avaliando apenas duas variáveis: antimicrobiano e micro-organismo, através de concentrações preestabelecidas do antimicrobiano correlacionadas com os níveis séricos atingidos após doses usuais em pacientes em condições normais, sem considerar aspectos clínicos que acompanham o processo infeccioso (idade, condições fisiológicas, local da infecção etc.) (CLSI, 2017). Isso possibilita a realização de testes com antimicrobianos que atravessam a barreira placentária e atingem altos níveis no líquido amniótico e cordão umbilical, com potencial efeito teratogênico, como a gentamicina e norfloxacino, que são usados na rotina em testes primários para tratamento de ITU causadas por Enterobacteriaceae, mas com uso ainda controverso em gestantes. Outro exemplo é que em caso de resistência à ampicilina, cefazolina e gentamicina testa-se a amicacina, que todavia é contraindicada em gestante (MICROMEDEX, 2016; BARROS; BARROS, 2009; LUZ, 2002).

Com base neste desafio, este estudo visa propor uma padronização para o teste de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA) destinado especificamente a gestantes, com base nos principais agentes causadores de infecção urinária nesta população e no perfil de susceptibilidade, incluindo apenas os antimicrobianos de melhor relação risco/benefício a fim de garantir maior especificidade nos resultados laboratoriais, auxiliando também a prescrição racional de antibióticos nesta população.

3. OBJETIVOS

3.1 GERAL

Elaborar um protocolo para o teste de sensibilidade aos antimicrobianos direcionado exclusivamente para o uso em gestantes com infecção do trato urinário.

3.2 ESPECÍFICOS

1. Descrever os principais patógenos envolvidos com infecções do trato urinário em gestantes atendidas no CSEGSF e Clínica da Família Victor Valla e seu perfil de resistência antimicrobiana
2. Descrever o perfil da população em estudo, bem como os antimicrobianos prescritos para a mesma
3. Identificar na literatura internacional e nacional os antimicrobianos de melhor relação risco/benefício para gestantes e sua disponibilidade no Brasil
4. Desenvolver um padrão de antimicrobianos para o teste de sensibilidade direcionado às gestantes com base no perfil dos patógenos descritos e utilizando os fármacos com melhor relação risco/benefício

4. METODOLOGIA

O desenho do estudo é retrospectivo, de abordagem seccional, com análise dos resultados de uroculturas realizadas pelo LabMicro/ENSP e antimicrobianos prescrito para gestantes assistidas pelo Centro de Saúde Escola Germano Sinval Faria e Clínica da Família Victor Valla durante o período de Janeiro de 2012 a Dezembro de 2015 totalizando 168 amostras de 153 pacientes.

Os critérios de inclusão adotados foram: gestantes atendidas no período proposto com resultado positivo para infecção do trato urinário considerando como positivas as culturas com resultado igual ou superior a cem mil unidades formadoras de colônias (UFC) por mililitro de urina (ANVISA, 2013a), inoculadas nos meios de cultura Ágar CLED para isolamento e quantificação e o meio seletivo para bactérias Gram negativas Teague/EMB (ANVISA, 2013a). Como critério de exclusão considerou-se: as que não apresentaram registros dos resultados das culturas e/ou perfil de resistência antimicrobiana.

A metodologia foi desenvolvida em cinco etapas descritas a seguir:

4.1 DESCRIÇÃO DOS PATÓGENOS E PERFIL DE SUSCEPTIBILIDADE

Para descrever os principais patógenos envolvidos na ITU em gestantes atendidas no CSEGSF e Clínica da Família Victor Valla e seu perfil de resistência antimicrobiana, foi consultado no banco de dados do LabMicro do DCB os casos de uroculturas positivas, entre 2012 e 2015 de pacientes gestantes assistidas nessas unidades, avaliando as variáveis: uropatógeno detectado, data de coleta e perfil de resistência antimicrobiana.

O perfil de resistência foi avaliado através do resultado do TSA realizado conforme a técnica de difusão em ágar descrito por Kirby & Bauer, segundo o protocolo estabelecido pelo CLSI referente aos anos dos dados levantados conforme executado no Laboratório de Bacteriologia do DCB-ENSP. (CLSI, 2012; CLSI, 2013; CLSI, 2014; CLSI, 2015).

4.2 PERFIL DA POPULAÇÃO EM ESTUDO

Os dados para a caracterização da população em estudo foram coletados nos prontuários de atendimento dessas pacientes do CSEGSF e da Clínica Vitor Valla por meio de um formulário estruturado (Apêndice 1).

Através do sistema ALERT foi possível ter acesso aos prontuários eletrônicos do CSEGSF, onde são utilizados os dois tipos de prontuário (físico e eletrônico), e aos da Clínica Vitor Valla, (somente prontuário eletrônico). A coleta dos dados de interesse foi complementada nos prontuários físicos do CSEGSF.

Foram coletadas as seguintes variáveis: idade, comorbidades e período gestacional (semestre). O período gestacional foi calculado a partir da data da última menstruação (DUM) pela fórmula de Parikh (PARIKH, 2007) ou da primeira ultrassonografia obstétrica (NGUYEN et al., 1999), de acordo com o recomendado pelo Ministério da Saúde para Atenção ao pré-natal de baixo risco (BRASIL, 2012).

4.3 ANTIMICROBIANOS PRESCRITOS

Os antimicrobianos prescritos foram coletados nos prontuário eletrônico/físico e consulta no banco de dados das farmácias do CSEGSF e da Clínica Vitor Valla, utilizando o formulário estruturado (Apêndice 1).

A consulta dos prontuários eletrônicos/físicos foi realizada através do sistema ALERT conforme descrito no item 4.2. A coleta dos dados de interesse foi complementada no banco de dados da farmácia do CSEGSF e nos receituários de antimicrobianos retidos durante o período do estudo na farmácia da Clínica Vitor Valla.

4.4 BUSCA SISTEMÁTICA NA LITERATURA

Para identificar na literatura internacional e nacional os antimicrobianos de melhor relação risco/benefício para gestantes foi realizada uma busca sistemática nas

bases de dados Medline e Lilacs, utilizando descritores de cada base combinados com termos livres (Quadro 1).

Foram selecionados artigos de revisão e *guidelines* nos idiomas português, espanhol, inglês, publicados nos últimos dez anos sobre efetividade e segurança de antimicrobianos utilizados em infecções do trato urinário em gestantes. Foram excluídos da busca artigos que não incluíam a população de interesse, tratamento não direcionado para infecção urinária, os que não apresentavam detalhamento do método, e artigos em outros idiomas não contemplados na metodologia proposta.

Quadro 1: Descritores utilizados para a busca sistemática nas bases de dados Medline e Lilacs.

BASE DE DADOS	EQUAÇÃO
PUBMED	((((((urinarytractinfection[MeSHTerms]) OR urinarytractinfection[Title/Abstract]) AND antiinfectiveagents[MeSHTerms]) OR antiinfectiveagents, urinary[MeSHTerms]) OR antimicrobial[Title/Abstract]) AND pregnant[Title/Abstract]) AND treatment[Title/Abstract] Filters: 10 years
LILACS	(tw:(urinarytractinfection)) AND (tw:(infection)) AND (tw:(pregnancy)) OR (tw:(pregnantwomen)) AND (tw:(antiinfectiveagents)) OR (tw:(antimicrobial)) AND (tw:(treatment)) OR (tw:(therapeutic)) AND (instance:"regional") AND (db:("LILACS" OR "MedCarib"))

O uso e disponibilidade destes fármacos no mercado brasileiro foram pesquisados no sítio da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e listas de referências nacionais como a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME, 2014) e Relação Municipal de Medicamentos Essenciais (REMUME, 2013).

Os fármacos antimicrobianos identificados foram descritos quanto às suas principais características farmacológicas e toxicológicas com o auxílio da base de pesquisa Micromedex®.

4.5 PADRONIZAÇÃO DOS ANTIMICROBIANOS PARA A REALIZAÇÃO DO TSA DIRECIONADO ÀS GESTANTES

Para propor um padrão de antimicrobianos para o teste de sensibilidade direcionado a gestantes foram considerados: os patógenos descritos e seu perfil de susceptibilidade, principais características da população em estudo, e os fármacos com melhor relação risco/benefício adequados à estrutura do documento vigente (CLSI 2017).

A relação risco/benefício foi avaliada com base nas descrições de toxicidade, efetividade e segurança do uso dos fármacos disponíveis (item 4.4).

As etapas para o desenvolvimento do protocolo do TSA estão descritas a seguir:

Etapa 1 – Disponibilidade no mercado nacional e indicação segundo CLSI e Busca Sistemática na Literatura.

Tomou-se como ponto de partida uma análise crítica do CLSI de acordo com dois critérios, a saber: disponibilidade/registro no mercado nacional avaliada em consulta no sítio de registro e no bulário da Anvisa, bem como, a indicação para tratamento de ITU de acordo com a base de dados Micromedex®. Os antimicrobianos descritos nos estudos da busca sistemática foram analisados de acordo com a disponibilidade/registro no mercado nacional nas mesmas fontes em que foram analisados os do CLSI.

Após exclusão dos antimicrobianos que não tinham disponibilidade/registro nacional e/ou que não tinham indicação para o tratamento de ITU, foi realizada a conciliação entre os antimicrobianos restantes, adequando os encontrados na busca sistemática quanto à sensibilidade aos patógenos de interesse segundo o bulário na Anvisa e a base de dados Micromedex® (MICROMEDEX, 2016).

Etapa 2 – Descrição analítica e categorização dos antimicrobianos.

Os antimicrobianos selecionados anteriormente foram descritos quanto à toxicidade, efetividade e segurança considerando os dados de danos/efeitos adversos, perfil de resistência apresentados na literatura. O perfil de resistência das amostras em estudo foi considerado para as descrições e categorização dos mesmos.

A categorização considerou três grupos: os utilizados em teste primário de rotina de grupos específicos de micro-organismos (grupo A), os utilizados em testes em casos de reincidência ou resistência (grupo B) e os testados em caso de ausência de alternativa terapêutica de acordo com solicitação médica devido ao seu alto nível de toxicidade (grupo C).

Nesta etapa, também foi feita avaliação quanto à segurança do uso dos antimicrobianos considerando o período gestacional, sendo o seu uso descrito por trimestre.

4.6 ANÁLISE DE DADOS

Os dados obtidos nas etapas 4.1, 4.2 e 4.3 da metodologia foram analisados de modo descritivo e apresentados como frequências absolutas e relativas, bem como o percentual de resistência bacteriana aos antimicrobianos. Os dados foram inseridos em planilha Excel e extraídas as frequências das variáveis de interesse.

Os dados coletados nos artigos selecionados na busca sistemática (item 4.4) e sítios de interesse (item 4.4. Metodologia) foram tabulados e descritos segundo as variáveis de interesse.

4.7 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi desenvolvido de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos (Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde) (BRASÍLIA, 2012), e aprovado pelos Comitês de Ética do INI (CAAE 59011716.5.0000.5262) e da ENSP- Fiocruz (CAAE 59011716.5.3001.5240) (ANEXO 1 e 2).

5. RESULTADOS

5.1 PERFIL DOS PATÓGENOS E SUSCEPTIBILIDADE

Observou-se que os patógenos mais frequentemente envolvidos na ITU em gestantes atendidas no CSEGSF e Clínica da Família Victor Valla foram *Escherichia coli* (64,3%), *Enterobacter* spp. (10,7%), *Streptococcus* spp. (7,7%), *Staphylococcus* spp. (6,5%), *Proteus mirabilis* (5,4%), *Klebsiella pneumoniae* (2,4%), *Enterococcus* spp. (2,4%) e *Morganella morgani* (0,6%). As bactérias Gram negativas pertencentes a família Enterobacteriaceae, como *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Proteus mirabilis*, entre outros representaram o grupo de maior frequência associado a ITU seguidas pelas bactérias Gram positivas (*Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. e *Enterococcus* spp.) (Figura 1).

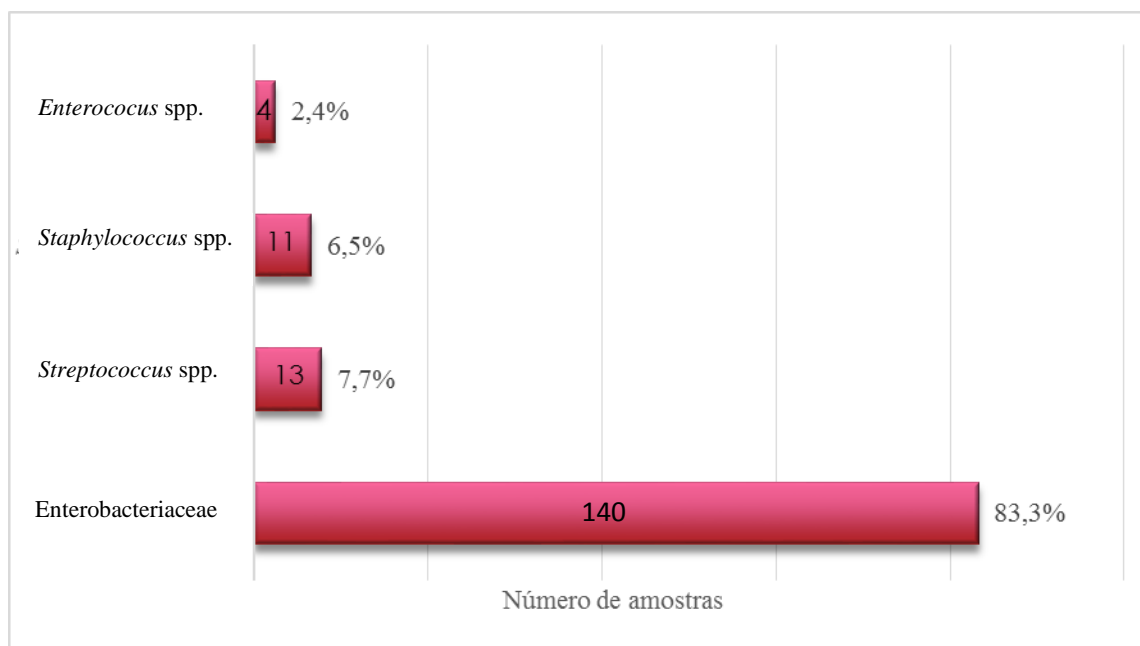


Figura 1: Perfil dos uropatógenos isolados de gestantes assistidas no CSGSF-ENSP e Clínica Vitor Valla, RJ, 2012 a 2015.

Analisando o perfil de resistência dos uropatógenos, destaca-se a ampicilina com maior resistência para a família Enterobacteriaceae seguida pela cefalotina e cefoxitina. Para *Staphylococcus* spp. observou-se maior resistência para a penicilina seguida do sulfametoxazol + trimetoprima e cefoxitina. Foi registrada elevada taxa de resistência de *Streptococcus* spp. frente à tetraciclina, também evidenciada em relação a

Enterococcus spp. que mostrou-se também resistente à vancomicina em 50% dos casos como observado na Tabela 1.

Tabela 1: Perfil de susceptibilidade dos uropatógenos isolados de gestantes assistidas no CSEGSF-ENSP e Clínica Vitor Valla, RJ, entre 2012 a 2015.

RESISTÊNCIA DOS UROPATÓGENOS (%)				
ANTIMICROBIANOS	Enterobacteriaceae	<i>Enterococcus</i> spp.	<i>Staphylococcus</i> spp.	<i>Streptococcus</i> spp.
ÁCIDO NALIDÍXICO	20,8	*	*	*
ÁCIDO PIPEMÍDICO	14,5	*	*	*
AMICACINA	2,5	*	*	*
AMOXICILINA + ÁC. CLAVULÂNICO	32,0	*	*	*
AMPICILINA	49,3	25,0	*	7,7
CEFALOTINA	39,5	*	*	*
CEFEPIMA	4,3	*	*	16,7
CEFOXITINA	37,0	*	18,2	*
CIPROFLOXACINO	4,8	25,0	*	*
GENTAMICINA	5,8	*	*	*
LEVOFLOXACINO	4,2	0,0	*	*
NITROFURANTOÍNA	13,8	0,0	0,0	*
NORFLOXACINO	5,0	0,0	9,1	*
OFLOXACINO	8,7	*	*	*
PENICILINA	*	0,0	81,8	7,7
SULFAMETOXAZOL + TRIMETOPRIMA	19,4	*	20,0	*
TETRACICLINA	*	50,0	0,0	70,0
TOBRAMICINA	4,1	*	*	*
VANCOMICINA	*	50,0	9,1	8,3

*O teste de sensibilidade não se aplica a este patógeno.

De modo geral, considerando as classes farmacológicas dos antimicrobianos, observou-se maior percentual de micro-organismos resistentes às Tetraciclinas, Penicilinas e Cefalosporinas. A classe que apresentou o menor percentual foi a dos Aminoglicosídeos com 2% de resistência como mostra a Figura 2.

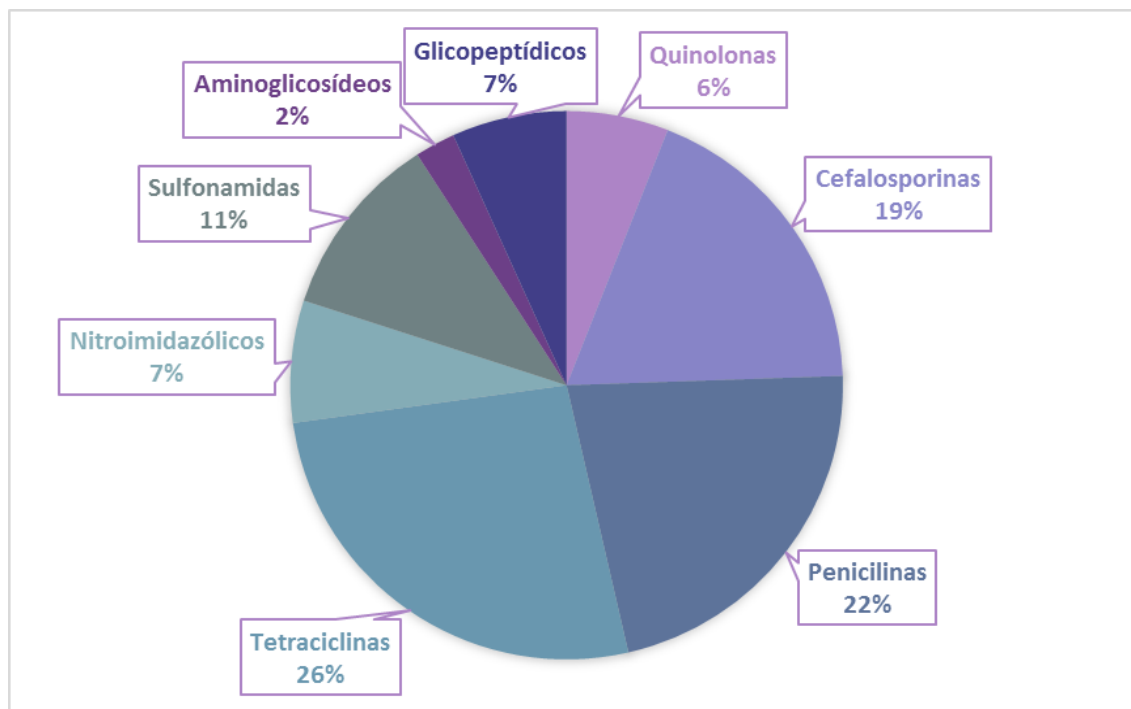


Figura 2: Perfil de resistência dos 168 uropatógenos isolados de gestantes segundo a classe farmacológica. CSEGSF-ENSP e Clínica Vitor Valla, RJ, 2012 a 2015.

5.2 PERFIL DA POPULAÇÃO EM ESTUDO

Na Tabela 2 é possível observar o perfil da população do estudo. As gestantes incluídas no estudo possuíam idade média de 24 anos (variação de 13 a 42 anos), sendo que a maioria (64,1%) encontrava-se na faixa etária de 19 a 30 anos e 21% com 18 anos ou menos. A ITU foi mais frequente (66%) nos dois primeiros trimestres. O registro de comorbidades foi encontrado para 16,4% das pacientes, sendo a sífilis a mais frequente.

Tabela 2: Características gerais e clínicas das gestantes assistidas com ITU no CSEGSF e Clínica Vitor Valla entre 2012 a 2015.

VARIÁVEIS	N (%)
Idade em anos	
≤ 18	32 (21%)
19 a 30	98 (64,1%)
31 a 40	21 (13,5%)
≥ 40	2 (1,4%)
Período gestacional com ITU	
1° Trimestre	53 (32%)
2° Trimestre	57 (34%)
3° Trimestre	31 (18%)
Não informado	27 (16%)
Comorbidades	
DST – Sífilis (reincidente/ congênita/ tardia latente)	9 (5,9%)
Hipertensão (pré-existente/ gestacional)	5 (3,3%)
Diabetes (mellitus/ gestacional)	3 (2%)
Anemia por deficiência de ferro	2 (1,3%)
Esquizofrenia e transtornos sugestivos de esquizofrenia	2 (1,3%)
Tuberculose (pulmonar/ respiratória)	2 (1,3%)
Embolia e trombose	1 (0,6%)
Hemorróida	1 (0,6%)
Não encontradas/informadas	128 (83,6%)

5.3 PERFIL DOS ANTIMICROBIANOS PRESCRITOS

Oito diferentes antimicrobianos foram prescritos para tratamento das ITU das gestantes incluídas no estudo. A cefalexina, nitrofurantoína e amoxicilina foram os fármacos mais prescritos nos três trimestres de gestação conforme demonstrado na Tabela 3.

Tabela 3: Antimicrobianos prescritos para o tratamento de ITU em gestantes, segundo o trimestre de gestação no CSEGSF e Clínica Vitor Valla, RJ 2012 a 2015.

ANTIMICROBIANOS	AMOSTRAS N (%)	TRIMESTRE DE GESTAÇÃO N (%)		
		1°	2°	3°
Cefalexina	56 (33,3%)	24 (45,3%)	19 (33,3%)	11 (35,5%)
Nitrofurantoína	37 (22,0%)	9 (16,9%)	16 (28,1%)	3 (9,7%)
Amoxicilina	25 (14,9%)	6 (11,3%)	6 (10,5%)	5 (16,1%)
Ceftriaxona	2 (1,2%)	1 (1,9%)	0 (0%)	1 (3,2%)
Amoxicilina + clavulanato de potássio	1 (0,6%)	0 (0%)	1 (1,8%)	0 (0%)
Ciprofloxacino	1 (0,6%)	0 (0%)	1 (1,8%)	0 (0%)
Eritromicina	1 (0,6%)	1 (1,9%)	0 (0%)	0 (0%)
Sulfametoxazol + Trimetoprima	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Não informados/encontrados	43 (25,6%)	12 (22,6%)	14 (24,6%)	11 (35,5%)

Nas Figuras 3 e 4 é possível observar os antimicrobianos prescritos de acordo com características microbiológicas (morfo-tintoriais) dos patógenos causadores da ITU, sendo divididos em: família Enterobacteriaceae que pertence ao grupo de bactérias Gram negativas, e *Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp. e *Streptococcus* spp. pertencentes ao grupo das bactérias Gram positivas. Dos dados obtidos na pesquisa não foram informadas/encontradas 36 (38%) prescrições para a Enterobacteriaceae e sete (37%) para as bactérias Gram positivas.

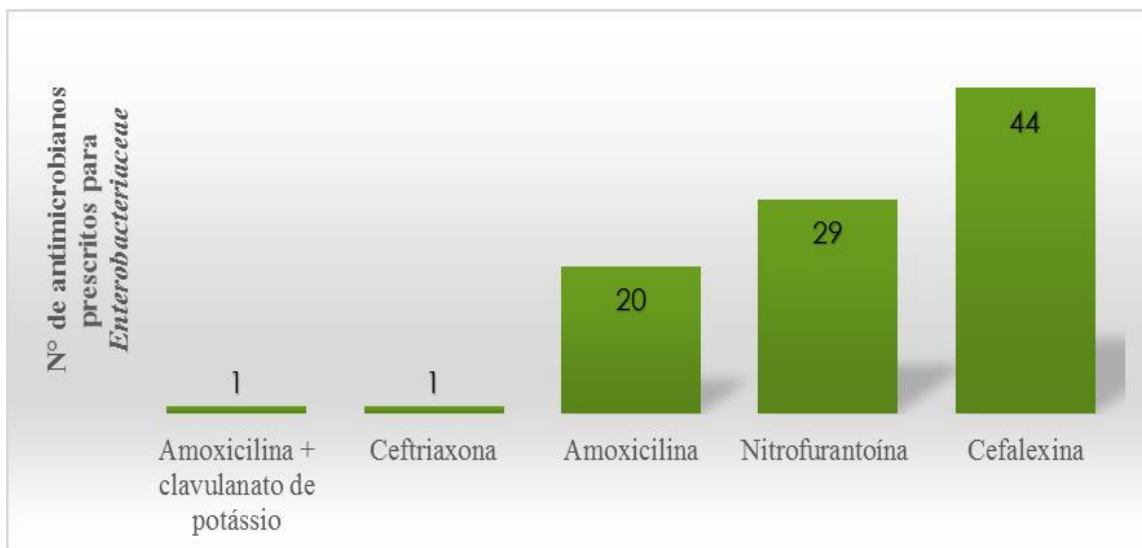


Figura 3: Antimicrobianos prescritos para o tratamento de ITU por enterobactérias em gestantes assistidas no CSEGSF e Clínica Vitor Valla, RJ 2012 a 2015.

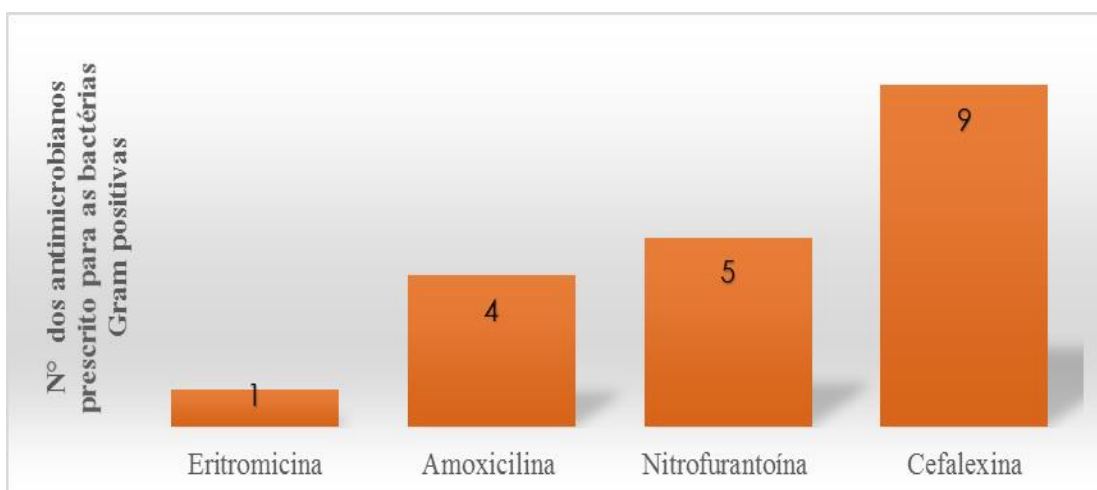


Figura 4: Antimicrobianos prescritos para o tratamento de ITU por bactérias Gram positivas em gestantes assistidas no CSEGSF e Clínica Vitor Valla, RJ 2012 a 2015.

Os antimicrobianos mais prescritos, cefalexina (Pertencente ao grupo das cefalosporinas), nitrofurantoína e amoxicilina foram avaliados de acordo com o seu perfil de susceptibilidade. O perfil de susceptibilidade da cefalexina foi baseado no perfil de outras cefalosporinas testadas (cefexitina, cefalotina e cefepima), com destaque para o perfil da cefalotina, (cefalosporina de 1ª geração como a cefalexina) com um resultado de 47% de sensibilidade intermediária/resistente para prescrição com este antimicrobiano (Figura 5).

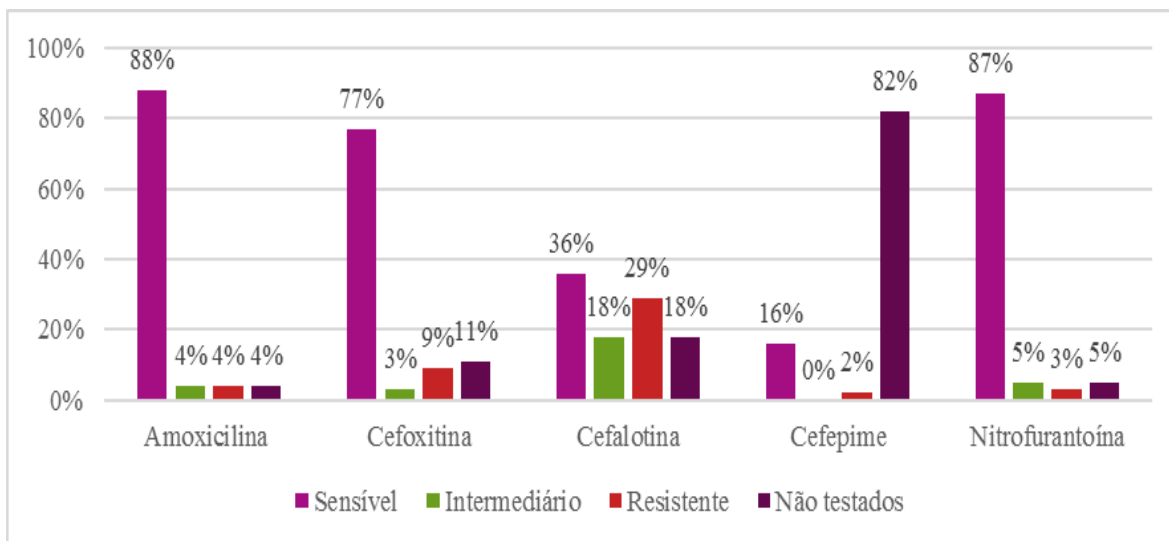


Figura 5: Relação entre os antimicrobianos mais prescritos para as gestantes e o seu perfil de susceptibilidade na população em estudo, assistidas no CSEGSF e Clínica Vitor Valla, RJ 2012 a 2015.

Analisando de forma concomitante o perfil de susceptibilidade das cefalosporinas testadas foi possível observar que nos nove casos em que a cefalexina foi prescrita (16% das prescrições), o resultado de sensibilidade dessas cefalosporinas foi intermediário/resistente ou ainda não havia sido testado para o teste de sensibilidade.

Na figura 6 é possível observar a frequência da prescrição de cefalexina, amoxicilina e nitrofurantoína segundo o trimestre gestacional. A cefalexina se destaca na prescrição nos três trimestres, seguida da nitrofurantoína e amoxicilina, exceto no terceiro trimestre, quando a amoxicilina tem frequência maior de prescrições que a nitrofurantoína.

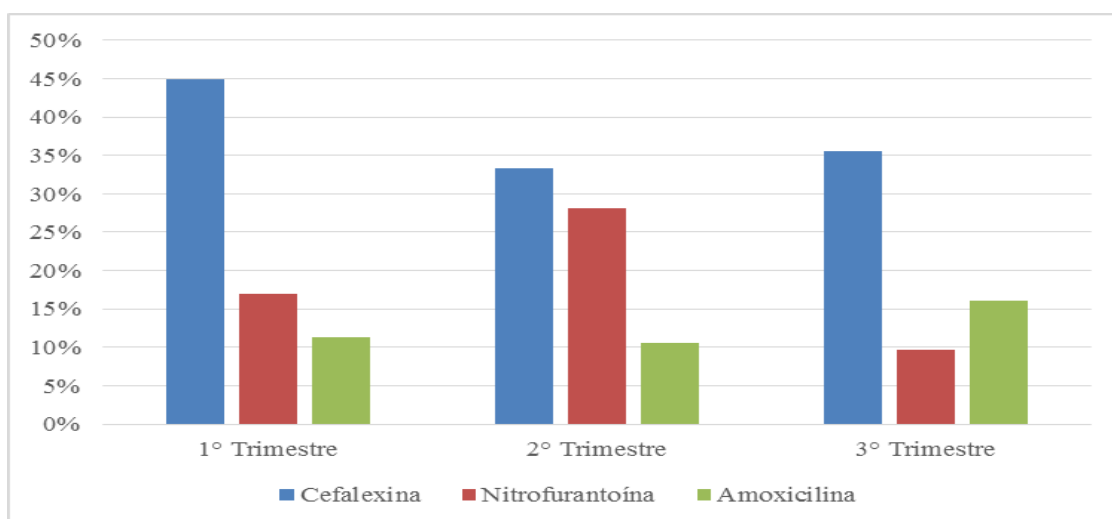


Figura 6: Prescrição de Cefalexina, Amoxicilina e Nitrofurantoína para as gestantes assistidas no CSEGSF e Clínica Vitor Valla, RJ 2012 a 2015, por trimestre gestacional.

5.4 BUSCA SISTEMÁTICA NA LITERATURA

A busca sistemática por estudos sobre efetividade e segurança de antimicrobianos utilizados em infecções do trato urinário em gestantes recuperou 166 títulos. Após aplicação dos critérios de inclusão previamente estabelecidos e busca manual na lista de referências dos artigos foram selecionados 10 estudos entre revisões e *guidelines* (Figura 7).

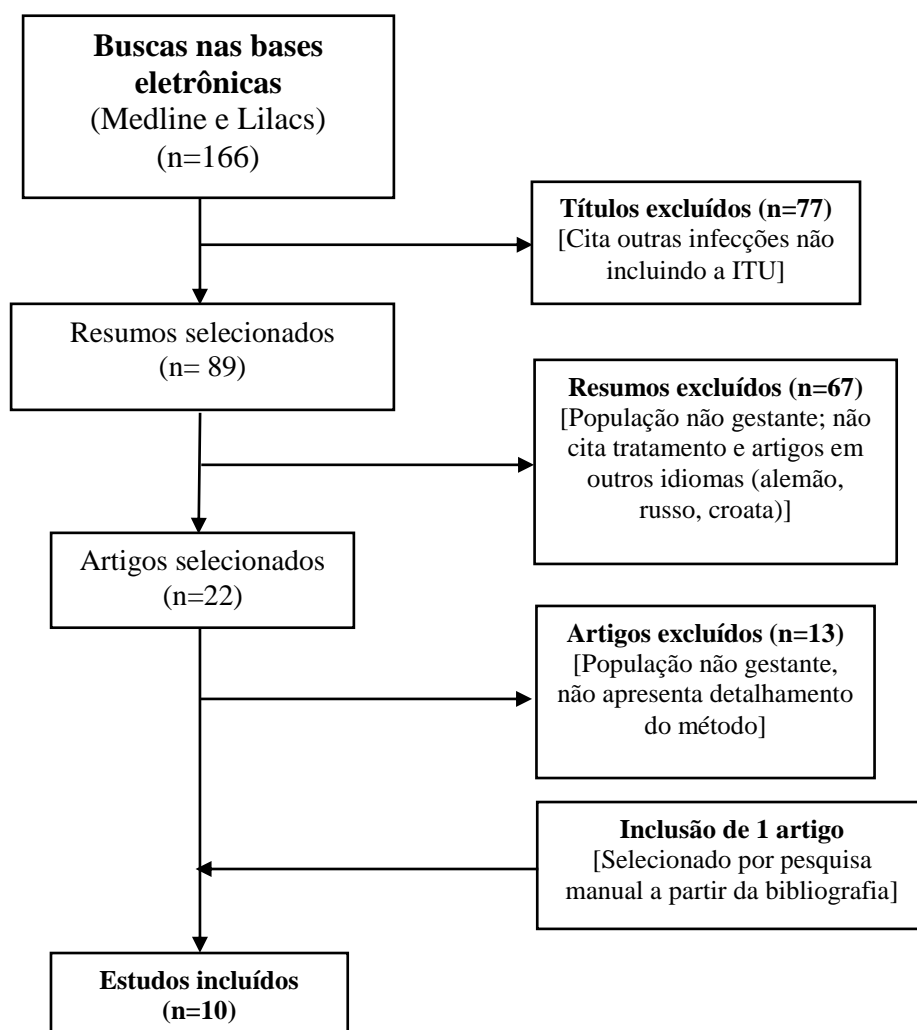


Figura 7: Fluxograma da busca sistemática e seleção de artigos sobre efetividade e segurança de antimicrobianos utilizados em infecções do trato urinário em gestantes.

Todos os artigos de revisão e *guidelines* selecionados eram internacionais e 60% apresentam recomendações para gestantes com ITU assintomáticas, 40% para gestantes com pielonefrite e 70% para gestantes com cistite. A nitrofurantoína, de um modo geral, foi o medicamento mais indicado para o tratamento de ITU em gestante, presente em 80% dos artigos selecionados com a ressalva para o uso no último trimestre de gestação devido ao risco de anemia hemolítica e outros efeitos. A contraindicação de certos antimicrobianos foi apontada em 40% dos artigos com a alta resistência e os eventos adversos como fatores principais para a contraindicação (Tabela 4).

A identificação da classe terapêutica, custo e toxicidade dos antimicrobianos de melhor relação risco/benefício para gestantes e sua disponibilidade no Brasil encontra-se na Tabela 5 com base em documentações nacionais (RENAME, 2014 e REMUME, 2013). Observa-se o custo mais alto para as apresentações em suspensão e o tratamento mais econômico para a nitrofurantoína. Dos 15 fármacos selecionados, 53% apresentaram evidências de toxicidade para as gestantes com classificações C ou D segundo a FDA colocando seu uso restrito para casos onde o potencial benefício supere o risco.

Tabela 4: Busca sistemática sobre o tratamento de infecções urinárias (ITU) em gestantes com seleção de 10 artigos entre revisões e *guidelines* no período de 2006 a 2016.

Autor / Ano	População	Tratamento indicado	Tratamento contraindicado	Observações (Efetividade e Segurança)
Calderón-Jaimes <i>et al</i> , 2013	Gestantes com ITU não complicada.	Nitrofurantoína; Fosfomicina; Cefalosporinas (exceto de 1ª geração)	Ampicilina; Trimetoprima; Quinolonas; Sulfonamidas	Ampicilina - não deve ser a 1ª escolha para tratamento empírico (alta resistência). Trimetoprima - não deve ser utilizado no 1º trimestre (ação sobre o ácido fólico). Quinolonas - contraindicadas por possíveis efeitos na cartilagem fetal. Sulfonamidas - devem ser evitados no 3º trimestre (aumenta o risco de hiperbilirrubinemia fetal). Fosfomicina - apresenta eficácia clínica e / ou bacteriológica com dose única semelhante aos regimes de 3 a 7 dias de antibacterianos comparadores (ciprofloxacina, norfloxacina, cotrimoxazol, nitrofurantoína, cefuroxima axetil, amoxicilina / ácido clavulânico e ceftibuten) e bem tolerada, com eventos adversos gastrointestinais.
Keating, 2013	Gestantes com Bacteriúria Assintomática e Cistite.	Fosfomicina; Trometamol	Não Informado	
Glaser e Schaeffer, 2015	Gestantes com Bacteriúria Assintomática, Cistite e Pielonefrite	<u>BA e Cistite</u> : não há indicação específica. <u>Pielonefrite</u> : Ampicilina+ Gentamicina; Ceftriaxona	Não Informado	Taxas de resposta de 95% ou melhor dentro de 72 horas. Ampicilina não combinada com percentual de resistência próxima de 50%.
Habison ,Polly e Musselman, 2015	Gestantes assistidas na emergência com Bacteriúria Assintomática e/ou Cistite aguda.	Amoxicilina; Cefalexina; Sulfametoxazol + trimetoprima; Nitrofurantoína	Tetraciclina; Fluoroquinolonas; Aminoglicosídeos; Sulfonamidas; Nitrofurantoína; Trimetoprima	Tetraciclina – em uso prolongado; Fluoroquinolonas - danos nas cartilagens e ossos; Sulfonamidas - danos no tubo neural e kernicterus; Nitrofurantoína - anemia hemolítica no 3º trimestre de gestação. A Cefalexina tem sido a 1ª escolha para tratamento empírico devido ao aumento de resistência de <i>E. coli</i> à Amoxicilina.
Munoz-Davila, 2014	Gestantes ITU baixa.	Nitrofurantoína	Não Informado	A Nitrofurantoína associada a distúrbios gastrointestinais, erupções cutâneas, anemia hemolítica, e raramente hepatotoxicidade; porém com menor incidência que os β -lactâmicos, fluoroquinolonas e sulfametoxazol-trimetoprima. Fluoroquinolonas: danos em cartilagens; Tetraciclina - descoloração nos dentes após o 5º mês de gestação.
Schnarr e Smaill, 2008	Gestantes com ITU assintomáticas e sintomáticas.	Ampicilina; Cefalexina; Nitrofurantoína; Sulfametoxazol + Trimetoprima	Fluoroquinolonas; Tetraciclina;	Ampicilina + Gentamicina (associadas pela resistência com Ampicilina); Gentamicina - segura por não apresentar ototoxicidade e nefrotoxicidade congênitas como outros aminoglicosídeos.
Smaill e Vazquez*, 2015	Gestantes com Bacteriúria Assintomática.	Sulfonamidas; Sulfonamidas + combinações; Penicilina; Cefalosporina; Fosfomicina; Nitrofurantoína	Não Informado	Antimicrobianos indicados para BA por resultado de teste de sensibilidade.

Vazquez e Abalos, 2011	Gestantes com ITU sintomáticas	Cefradine; Cefuroxima; Cefazolina; Ceftriaxona Ceftibuten; Ampicilina + Gentamicina; Nitrofurantoína; Fosfomicina trometramol; Gentamicina	Não Informado	Cefradine tem < taxa de cura que Cefuroxima; Cefuroxima possui > taxa de cura em infecções recorrentes; outros antimicrobianos possuem alta eficácia e poucos eventos adversos.
Geerlings <i>et al</i> 2006	Gestantes com ITU complicada	<u>Cistite</u> : Amoxicilina+clavulanato; Nitrofurantoína; <u>Pielonefrite</u> : Cefalosporinas (1ª e 2ª geração); Amoxicilina+clavulanato	Amoxicilina	Evitar amoxicilina no tratamento empírico devido ao aumento no índice de resistência. A nitrofurantoína deve ser evitada período próximo ao parto.
Grabe <i>et al</i> , 2013	Gestantes com Bacteriúria Assintomática, Cistite e Pielonefrite.	BA e Cistite: Nitrofurantoína; Amoxicilina; Amoxicilina+clavulanato; Cefalexina; Fosfomicina; Trimetoprima; Pielonefrite: Ceftriaxone; Aztreonam; Piperacilina+tazobactam; Cefepima; Imipenem-cilastatina; Ampicilina + Gentamicina	Não Informado	Nitrofurantoína - evitar em casos de deficiência na enzima G6DP; Amoxicilina e Cefalexina: atenção para o aumento da resistência; Trimetoprima - evitar o uso no 1º trimestre de gestação.

Tabela 5: Antimicrobianos para infecção do trato urinário constantes em listas de referência nacionais.

ANTIMICROBIANOS INDICADOS PARA TRATAMENTO DE INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO							
Classe Terapêutica	FÁRMACO/ CÓDIGO	APRESENTAÇÃO	MICRO-ORGANISMOS	POSOLOGIA	TOXICIDADE PARA GESTANTES*	CUSTO # (por unidade em R\$)	LISTAS
	ATC		SENSÍVEIS				
MACROLÍDEOS	Azitromicina (diidratada) J01FA10	Cápsula 500mg ou Frasco 40mg/ml em 15 ml (oral)	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , e <i>Ureaplasma urealyticum</i>	1g em dose única podendo ser combinada com Ceftriaxone 250 mg ou Cefixime 400 mg	Estudos em animais não evidenciaram danos ao feto. Usar durante a gestação se houver clara necessidade. (B/B1)	Cápsula 3,49 a 14,78 Frasco 42,19	REMUME
	Estolato de eritromicina J01FA01	Comprimido 500 mg ou Suspensão oral 25mg/ml e 50 mg/ml	<i>Chlamydia trachomatis</i>	500 mg 4X ao dia por 7 dias	Estudos em animais não evidenciaram formação de tumores, mutagenicidade ou danos à fertilidade ou aos fetos. Na forma de estolato é hepatotóxica. Usar durante a gestação se houver clara necessidade. (B/A)	Comprimido 1,80 a 4,02 Suspensão 9,26 a 15,35	REMUME RENAME
TETRACICLINAS	Cloridrato de minociclina J01AA08	Comprimido 100mg	<i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i> , <i>Klebsiella</i> sp., <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i>	200 mg como dose inicial, seguida de 100 mg a cada 12 horas.	Evidências de embriotoxicidade em animais tratados no início da gravidez. Atravessa a placenta sendo encontrada em tecidos fetais e pode ter efeitos no retardo no desenvolvimento esquelético. O uso durante o desenvolvimento dos dentes (da última metade da gravidez até os 8 anos de idade) pode causar manchas permanentes nos dentes e/ou hipoplasia do esmalte. Usar apenas se o potencial benefício supera o risco. (D/D)	3,62	REMUME RENAME
	Doxiciclina J01AA02	Comprimido 100mg	<i>Klebsiella</i> spp., <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i>	<u>ITU crônica</u> : 200 mg diária durante todo o tratamento. <u>Uretrite</u> : por <i>Chlamydia trachomatis</i> : Dose oral de 100 mg a cada 12 h por 7 dias.	Evidências de embriotoxicidade em animais tratados no início da gestação; Atravessa a barreira placentária, sendo encontrada nos tecidos fetais e pode ter efeitos relacionados ao retardo no desenvolvimento esquelético do feto; Usar apenas se o potencial benefício supera o risco. (D/D)	1,96 a 4,76	REMUME RENAME

Tabela 5: Antimicrobianos para infecção do trato urinário constantes em listas de referência nacionais (continuação).

ANTIMICROBIANOS INDICADOS PARA TRATAMENTO DE INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO							
Classe Terapêutica	FÁRMACO/ CÓDIGO	APRESENTAÇÃO	MICROORGANISMOS	POSOLOGIA	TOXICIDADE PARA GESTANTES*	CUSTO# (por unidade em R\$)	LISTAS
	ATC		SENSÍVEIS				
PENICILINAS	Amoxicilina J01CA04	Comp. ou Cápsula 500 mg ou Pó para suspensão oral 50 mg/mL	<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Corynebacterium</i> spp., <i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	ITU Moderada: 500 mg a cada 12h ou 250 mg a cada 8h; ITU severa: 500 mg a cada 8h ou 875mg a cada 12h.	Estudos em animais não demonstraram danos na fertilidade ou ao feto. Usar apenas se o potencial benefício supera os riscos. (B/A)	Compr/Caps 0,92 a 2,37 Suspensão 7,88 a 16,34	REMUME RENAME
	Amoxicilina + Clavulanato de potássio J01CR02	Comprimido 500 mg + 125 mg ou Suspensão oral 500 mg/ml +12,5 mg/ml	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus saprophyticus</i> , <i>Staphylococcus coagulase-negativo</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> .	ITU Moderada: 500 mg a cada 12h ou 250 mg a cada 8h; ITU Grave: 500 mg a cada 8h ou 875mg a cada 12h.	Estudos em animais não revelaram alterações na fertilidade ou danos ao feto. Atravessa a barreira placentária. Usar apenas se o potencial benefício supera os riscos. (B/-)	Comprimido 4,93 a 5,85 Suspensão 49,84	REMUME RENAME
CEFALOSPORINAS	Cefalexina J01DB01	Comp. / Cápsula 500 mg ou Suspensão oral 50 mg/ml	<i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> e <i>Klebsiella pneumoniae</i>	<u>Cistites não complicadas:</u> 500 mg ou 1 g a cada 12 horas de 7 a 14 dias.	Estudos em animais não apresentaram efeitos na fertilidade, viabilidade fetal, peso fetal ou tamanho da ninhada. Usar apenas se o potencial benefício supera os riscos. (B/A)	Comprimido 1,81 a 6,76 Suspensão 15,79 a 58,42	REMUME RENAME
	Cefuroxima J01DC02	Comprimido 250 mg	<i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Staphylococcus coagulase negativa</i> , <i>Streptococos</i> β -hemolíticos; <i>Neisseria gonorrhoeae</i> .	125mg 2 x ao dia	Não há nenhuma evidência experimental dos efeitos embriogênicos e teratogênicos. Precaução quanto ao uso em mulheres nos estágios iniciais da gestação. (B/B1)	6,99 a 12,91	REMUME

Tabela 5: Antimicrobianos para infecção do trato urinário constantes em listas de referência nacionais (continuação).

ANTIMICROBIANOS INDICADOS PARA TRATAMENTO DE INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO							
Classe Terapêutica	FÁRMACO/ CÓDIGO	APRESENTAÇÃO	MICROORGANISMOS SENSÍVEIS	POSOLOGIA	TOXICIDADE PARA GESTANTES*	CUSTO# (por unidade em R\$)	LISTAS
	ATC						
(FLUOR) QUINOLONAS	Cloridrato de Ciprofloxacino	Comprimido 250/500 mg	Enterobacteriaceae, <i>Pasteurella</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Staphylococcus</i> , e <i>Chlamydia</i> .	ITU aguda, não complicada: 1 a 2 x 250 mg Cistite: dose única 250 mg Antes da menopausa: ITU complicada: 2 x 250 a 500 mg.	Estudos em animais demonstraram possibilidade de lesões na cartilagem articular de organismos imaturos. (C/B3)	3,66 a 10,41	REMUME RENAME
	Levofloxacino	Comprimido 250 / 500 mg	<i>Enterococcus spp</i> , <i>Staphylococcus sp</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Acinetobacter spp</i> , Enterobacteriaceae , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Pasteurella multocida</i> , , <i>Pseudomonas spp</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i> , <i>Corynebacterium urealyticum</i> .	ITU e pielonefrite aguda: 250 mg/dia durante 10 dias. ITU não complicada: 250 mg/dia durante 3 dias.	Estudos em animais apresentaram risco de danos nas cartilagens de organismos em crescimento. (C/-)	6,00 a 16,78	REMUME RENAME
	Norfloxacino	Comprimido 400mg	Enterobacteriaceae, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Flavobacterium spp</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i>	400 mg de 12/12h por 3 à 10 dias.	Presença detectada no sangue do cordão umbilical e no líquido amniótico. Os benefícios do tratamento com este medicamento devem ser pesados contra os possíveis riscos. (C/B3)	1,76 a 5,48	REMUME

Tabela 5: Antimicrobianos para infecção do trato urinário constantes em listas de referência nacionais (continuação).

ANTIMICROBIANOS INDICADOS PARA TRATAMENTO DE INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO							
Classe Terapêutica	FÁRMACO/ CÓDIGO ATC	APRESENTAÇÃO	MICROORGANISMOS SENSÍVEIS	POSOLOGIA	TOXICIDADE PARA GESTANTES*	CUSTO# (por unidade em R\$)	LISTAS
(FLUOR) QUINOLONAS	Ofloxacino J01MA01	Comprimido 400mg	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Alcaligenes faecalis</i> , <i>Staphylococcus</i> spp. <i>Providencia rettgeri</i> , <i>Providencia</i> spp., <i>Acinetobacter lwoffii</i> , <i>Acinetobacter anitratus</i>	200 mg de 12/12h, por 3-10 dias.	Estudos em animais revelaram que não há dano a fertilidade nem efeitos no desenvolvimento final do feto. Estudos com órgãos alvo não apresentaram evidência de toxicidade ocular, nefrotoxicidade ou ototoxicidade. Em ratos, foi observada toxicidade ao embrião e à mãe, mas sem teratogenicidade. (C/B3)	16,06	REMUME RENAME
	Nitrofurantoína J01XE01	Comp./Cápsula 100 mg ou Susp. Oral 5mg/ml	<i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> e <i>Staphylococcus aureus</i>	50 a 100 mg, 4 vezes por dia, durante 7 a 10 dias.	Sua utilização exige avaliação criteriosa dos riscos e benefícios. (B/A)	Comp/Cáp 0,27 a 0,42 Susp. Oral NI	REMUME RENAME
FOSFOMICINAS	Fosfomicina J01XX01	Envelope 3 g e 8 g	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus</i> . <i>Epidermidis</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Streptococcus group A</i> , <i>Streptococcus group B</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Bacteroides fragilis</i>	<u>Dose usual:</u> Um envelope (8g) dissolvido em água <u>ITU baixa aguda:</u> dose única de 3g.	Estudos com animais não indicam toxicidade reprodutiva. Quantidade moderada de dados não indica má formação ou toxicidade fetal/neonatal. (B/-)	3g - 50,10 8g - NI	REMUME

Tabela 5: Antimicrobianos para infecção do trato urinário constantes em listas de referência nacionais (continuação).

ANTIMICROBIANOS INDICADOS PARA TRATAMENTO DE INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO							
Classe Terapêutica	FÁRMACO/ CÓDIGO ATC	APRESENTAÇÃO	MICROORGANISMOS SENSÍVEIS	POSOLOGIA	TOXICIDADE PARA GESTANTES*	CUSTO # (por unidade em R\$)	LISTAS
SULFONAMIDAS	Sulfametoxazol + trimetoprima J01EE01	Susp. Oral 40 mg/ml + 8mg/ml ou Comprimido 400 mg + 80 mg	<i>Enterobacteriaceae, Alcaligenes faecalis, Staphylococcus spp., Streptococcus pneumoniae, Haemophilus ducreyi, Providencia spp., Acinetobacter lwoffii, Acinetobacter anitratus.</i>	<u>Dose usual:</u> 2 comprimidos de 400 mg + 80 mg; ou 1 comprimido de 800 mg + 160 mg, a cada 12 horas.	Estudos em animais mostraram malformações fetais típicas de antagonismo de ácido fólico, uma vez que tanto Trimetoprima como Sulfametoxazol atravessam a barreira placentária. Somente utilizar quando os possíveis riscos para o feto justificarem os benefícios terapêuticos esperados. Evitar o uso no último trimestre de gestação, devido ao risco de kernicterus no neonato. (D/-)	Comprimido 0,66 a 1,29 Suspensão (100 ml) 12,88 a 20,42	REMUME RENAME

Fontes: Micromedex®, Bulario da ANVISA, Bulas med, Medicinanet, Preço de medicamentos da ANVISA, RENAME (2014), REMUME (2013), Denominação Comum Brasileira da ANVISA, Código ATC da WHO.

Foram excluídas as apresentações parenterais.¹

¹ NI: Não informado; Código ATC : Código da Classificação Anatômica Terapêutica Química da OMS; RENAME: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais; REMUME: Relação Municipal de Medicamentos Essenciais.

Os valores de custo foram calculados considerando a alíquota de ICMS 20% referente ao estado do Rio de Janeiro.

* As classificações citadas nesta coluna são categorizadas segundo as organizações nas respectivas ordens (*Food and Drug Administration /Australian Drug Evaluation Committee*). As referências em (-) não foram informadas.

5.5 PROTOCOLO DE TSA DIRECIONADO ÀS GESTANTES

A partir dos dados obtidos nos subitens 5.1 a 5.4, foi realizada a padronização dos antimicrobianos a ser incluído no TSA direcionado às gestantes.

As tabelas 6 e 7 mostram o resultado da análise crítica dos antimicrobianos do CLSI 2017 e dos encontrados na busca sistemática quanto à disponibilidade no mercado nacional e indicação para ITU. Dos 57 antimicrobianos analisados 16 (28,6%) não têm disponibilidade no mercado nacional e 7 (12,5%) não são indicados para o tratamento de ITU.

Tabela 6: Disponibilidade no mercado nacional e indicação para o tratamento de infecção urinária dos antimicrobianos selecionados para Enterobacteriaceae, *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp. e *Streptococcus* spp. constantes no CLSI 2017.

Enterobacteriaceae	<i>Staphylococcus</i> spp.	<i>Enterococcus</i> spp.	<i>Streptococcus</i> spp.	Disponibilidade no mercado nacional	Indicação para ITU
Ácido Nalidixico				SIM	SIM
Amicacina				SIM	SIM
Amoxicilina+clavulanato				SIM	SIM
Ampicilina		Ampicilina	Ampicilina	SIM	SIM
Ampicilina+sulbactam				SIM	SIM
	Azitromicina			SIM	SIM
Cefazolina				SIM	SIM
Cefepima			Cefepima	SIM	SIM
Cefotaxima			Cefotaxima	SIM	SIM
Cefotetan				NÃO	SIM
Cefoxitina	Cefoxitina			SIM	SIM**
	Ceftarolina			SIM	NÃO
Ceftolozane+tazobactam				NÃO	SIM
Ceftriaxona			Ceftriaxona	SIM	SIM
Cefuroxima				SIM	SIM

Cinoxacin			NÃO	SIM
Ciprofloxacino		Ciprofloxacino	SIM	SIM
	Claritromicina		SIM	NÃO
	Clindamicina		SIM	NÃO
	Daptomicina	Daptomicina	SIM	NÃO
Doripenem			NÃO	SIM
	Doxiciclina		SIM	SIM
Enoxacin			NÃO	SIM
	Eritromicina		SIM	NÃO
Ertapenem			NÃO	SIM
Fosfomicina		Fosfomicina	NÃO*	SIM
Gatifloxacino			SIM	SIM
Gentamicina			SIM	SIM
Imipenem			NÃO*	SIM
Levofloxacino		Levofloxacino	SIM	SIM
	Linezolida	Linezolida	SIM	SIM**
Mecilinam			NÃO	SIM
Meropenem			SIM	SIM
Minociclina	Minociclina		SIM	SIM
Nitrofurantoína	Nitrofurantoína	Nitrofurantoína	SIM	SIM
Norfloxacino	Norfloxacino	Norfloxacino	SIM	SIM
	Oxacilina		SIM	SIM**
	Penicilina	Penicilina	Penicilina	SIM
Piperacilina+tazobactam			SIM	SIM
	Rifampicina		SIM	NÃO
Sulfisoxazole	Sulfisoxazole		NÃO	SIM
	Tedizolida	Tedizolida	NÃO	NÃO
	Tetraciclina	Tetraciclina	SIM	SIM

Tobramicina				SIM	SIM ***
Trimetoprima	Trimetoprima			NÃO*	SIM
Sulfametoxazol+ trimetoprima	Sulfametoxazol +trimetoprima			SIM	SIM
	Vancomicina	Vancomicina	Vancomicina	SIM	SIM**

Fontes: Consulta Medicamentos Registrados da ANVISA, Bulário da ANVISA.

* Apresentação disponível no mercado nacional somente associado a outro medicamento.

** Indicação mediante presença de resistência a outros antimicrobianos.

*** Somente na forma injetável.

Tabela 7: Disponibilidade no mercado nacional dos antimicrobianos encontrados na busca sistemática.

Antimicrobianos	Disponibilidade no mercado nacional
Trometamol	NÃO*
Cefalexina	SIM
Sulfonamidas	NÃO*
Cefradina	NÃO
Ceftibuten	NÃO
Aztreonam	SIM
Imipenem+cilastatina	SIM
Amoxicilina	SIM
Fosfomicina + trometamol	SIM
Ofloxacino	SIM

Fontes: Consulta Medicamentos Registrados da ANVISA, Bulário da ANVISA

* Apresentação disponível no mercado nacional somente associado a outro medicamento

Agrupando os antimicrobianos do CLSI 2017 e da busca sistemática após a análise crítica quanto à disponibilidade no mercado nacional e sua indicação para ITU, obteve-se um total de 35 antimicrobianos. Os antimicrobianos que constam na busca sistemática que se encontram disponíveis no mercado nacional foram inseridos nesta tabela de acordo com a sensibilidade aos patógenos.

Tabela 8: Disponibilidade no mercado nacional e indicação para o tratamento de ITU dos antimicrobianos presentes no CLSI 2017 e dos encontrados na busca segundo a sensibilidade aos patógenos.

Enterobacteriaceae	<i>Staphylococcus spp.</i>	<i>Enterococcus spp.</i>	<i>Streptococcus spp.</i>
Ácido Nalidíxico			
Amicacina			
Amoxicilina*	Amoxicilina*	Amoxicilina*	Amoxicilina*
Amoxicilina+clavulanato			
Ampicilina		Ampicilina	Ampicilina
Ampicilina+sulbactam			
	Azitromicina		
Aztreonam*			
Cefalexina*			
Cefazolina			
Cefepima			Cefepima
Cefotaxima			Cefotaxima
Cefoxitina	Cefoxitina		
Ceftriaxona			Ceftriaxona
Cefuroxima			
Ciprofloxacino		Ciprofloxacino	
	Doxiciclina		
Fosfomicina + trometamol*	Fosfomicina + trometamol*	Fosfomicina + trometamol*	Fosfomicina + trometamol*
Gatifloxacino			
Gentamicina			

Imipenem+cilastatina*	Imipenem+cilastatina*	Imipenem+cilastatina*	
Levofloxacino		Levofloxacino	
	Linezolida	Linezolida	
Meropenem			
Minociclina	Minociclina		
Nitrofurantoína	Nitrofurantoína	Nitrofurantoína	
Norfloxacino	Norfloxacino	Norfloxacino	
Ofloxacino*	Ofloxacino*		
	Oxacilina		
	Penicilina	Penicilina	Penicilina
Piperacilina+tazobactam			
	Tetraciclina	Tetraciclina	
Tobramicina			
Sulfamethoxazol+trimetoprima	Sulfamethoxazol+trime toprima		
	Vancomicina	Vancomicina	Vancomicina

* Antimicrobianos selecionados através da busca sistemática

Na Tabela 9, a Toxicidade dos antimicrobianos foi categorizada de acordo com a classificação estabelecida pela *Food and Drug Administration* (FDA) e pela *Australian Drug Evaluation* (ADEC), e sua Efetividade / Segurança segundo a capacidade de atravessar a barreira placentária com possíveis efeitos/danos ao feto. Observa-se alta toxicidade para aproximadamente 20% dos antimicrobianos para o uso em gestantes e capacidade de atravessar a barreira placentária para 90% destes.

Tabela 9: Antimicrobianos de acordo com as suas características de toxicidade e efetividade / segurança.

ANTIMICROBIANOS	Toxicidade (FDA/ADEC)	Efetividade / Segurança
Ácido Nalidíxico	C/A	BAIXA
Amicacina	D/D	BAIXA
Amoxicilina*	B/A	MÉDIA
Amoxicilina+clavulanato	B/-	MÉDIA
Ampicilina	B/A	MÉDIA
Ampicilina+sulbactam	B/A	MÉDIA
Azitromicina	B/B1	MÉDIA*
Aztreonam*	B/B1	MÉDIA
Cefalexina*	B/A	MÉDIA
Cefazolina	B/B1	MÉDIA
Cefepima	B/-	MÉDIA
Cefotaxima	B/B1	MÉDIA
Cefoxitina	B/B1	MÉDIA
Ceftriaxona	B/B1	MÉDIA
Cefuroxima	B/B1	MÉDIA
Ciprofloxacino	C/B3	BAIXA
Doxiciclina	D/D	BAIXA
Fosfomicina + trometamol*	B/-	MÉDIA
Gatifloxacino	C/-	BAIXA
Gentamicina	D/D	BAIXA
Imipenem+cilastatina*	C/B3	MÉDIA*
Levofloxacino	C/-	BAIXA
Linezolida	C/-	MÉDIA*
Meropenem	B/B2	MÉDIA*
Minociclina	D/D	BAIXA
Nitrofurantoína	B/A	BAIXA

Norfloxacino	C/B3	BAIXA
Ofloxacino*	C/B3	BAIXA
Oxacilina	B/-	MÉDIA
Penicilina	B/A	MÉDIA
Piperacilina+tazobactam	B/B1	MÉDIA
Tetraciclina	D/D	BAIXA
Tobramicina	D/D	BAIXA
Sulfametoxazol+trimetoprima	D/-	BAIXA
Vancomicina	C/B2	BAIXA

Fonte: Micromedex®

* Antimicrobianos selecionados através da busca sistemática

- Classificação ADEC ausente.

Toxicidade classificação FDA e ADEC – Vide anexos 3 e 4.

Efetividade/Segurança segundo as informações da base de dados Micromedex®:

BAIXA – Atravessam a barreira placentária e estudos em animais demonstram efeitos/danos ao feto;

MÉDIA – Atravessam a barreira placentária, mas não há estudos que comprovem efeitos/danos ao feto;

MÉDIA* - Capacidade de atravessar a barreira placentária desconhecida, mas não há estudos que comprovem efeitos/danos ao feto;

ALTA – Não atravessam a barreira placentária

Considerando as análises anteriores de segurança do uso dos antimicrobianos padronizados para o tratamento de ITU direcionados a gestantes (CLSI + busca sistemática) os mesmos foram categorizados em grupos (A, B e C) conforme ordem prioritária de teste (TSA) (Tabela 10). Observa-se o uso seguro das cefalosporinas de um modo geral e o uso das quinolonas com a ressalva de apenas em casos onde há muita resistência, além da alta indicação da nitrofurantoína e a crescente resistência das penicilinas.

Tabela 10: Padronização dos antimicrobianos para o TSA direcionado para gestantes com ITU.

ANTIMICROBIANOS	GRUPOS DE TESTE NO TSA		
	A	B	C
Ácido Nalidíxico		X	
Amicacina			X
Amoxicilina*	X		
Amoxicilina+clavulanato		X	
Ampicilina	X		
Ampicilina+sulbactam		X	
Azitromicina	X		
Aztreonam*	X		
Cefalexina*	X		
Cefazolina	X		
Cefepima		X	
Cefotaxima	X		
Cefoxitina	X		
Ceftriaxona	X		
Cefuroxima	X		
Ciprofloxacino		X	
Doxiciclina			X
Fosfomicina + trometamol*	X		

Gatifloxacino		X	
Gentamicina			X
Imipenem+cilastatina*		X	
Levofloxacino	-	X	
Linezolida		X	
Meropenem	X		
Minociclina			X
Nitrofurantoína	X		
Norfloxacino		X	
Ofloxacino*		X	
Oxacilina	X		
Penicilina	X		
Piperacilina+tazobactam	X		
Tetraciclina			X
Tobramicina			X
Sulfametoxazol+trimetoprima			X
Vancomicina		X	

*Antimicrobianos selecionados através da busca sistemática

Grupo A: Antimicrobianos selecionados para realizar o TSA em caso de amostras para teste primário de rotina;

Grupo B: Antimicrobianos selecionados para realizar o TSA em caso de amostras reincidentes ou com resistência aos antimicrobianos do Grupo A.;

Grupo C: Antimicrobianos selecionados para testes em caso de falta de alternativa terapêutica de acordo com solicitação médica devido ao alto nível de toxicidade.

A Tabela 11 apresenta o protocolo com a padronização de antimicrobianos para a realização do teste de sensibilidade direcionado às gestantes. A classificação em grupos A, B e C foi estabelecida segundo a prioridade de testes, e os antimicrobianos selecionados conforme sua ação frente aos micro-organismos estabelecidos.

Tabela 11: Relação dos antimicrobianos indicados para o tratamento de ITU em gestantes de acordo com o grupo de teste em TSA e microrganismo.

Grupos	Enterobacteriaceae	<i>Staphylococcus spp.</i>	<i>Enterococcus spp.</i>	<i>Streptococcus spp.</i>
A	Amoxicilina; Ampicilina; Aztreonam; Cefalexina ou Cefazolina; Cefoxitina ou Cefuroxima; Cefotaxima ^b ou Ceftriaxona ^b ; Fosfomicina +trometamol; Meropenem; Nitrofurantoína; Piperaciclina +tazobactam	Amoxicilina; Azitromicina; Cefoxitina; Fosfomicina+trometamol; Nitrofurantoína; Oxacilina	Amoxicilina; Ampicilina; Fosfomicina +trometamol; Nitrofurantoína	Amoxicilina; Ampicilina; Cefotaxima ou Ceftriaxona; Fosfomicina +trometamol
B	Ácido Nalidíxico; Amoxicilina +clavulanato; Ampicilina +sulbactam; Cefepima; Ciprofloxacino; Gatifloxacino; Imipenem +cilastatina; Levofloxacino; Norfloxacino; Ofloxacino;	Imipenem+cilastatina; Linezolida; Norfloxacino; Ofloxacino;	Ciprofloxacino; Imipenem+cilastatina; Levofloxacino; Linezolida; Norfloxacino; Penicilina; Vancomicina	Cefepima; Penicilina; Vancomicina
C	Amicacina; Gentamicina; Minociclina; Tobramicina; Sulfametoxazol+ trimetoprima	Doxiciclina; Minociclina; Tetraciclina; Sulfametoxazol+ trimetoprima	Tetraciclina	

Grupo A: Antimicrobianos selecionados para realizar o TSA em caso de amostras para teste primário de rotina; Grupo B: Antimicrobianos selecionados para realizar o TSA em caso de amostras reincidentes ou com resistência aos antimicrobianos do Grupo A.; Grupo C: Antimicrobianos selecionados para testes em caso de falta de alternativa terapêutica de acordo com solicitação médica devido ao alto nível de toxicidade.

(^b) Reportar o resultado de sensibilidade destes antimicrobianos somente em caso de resistência das demais Cefalosporinas (primeira e segunda geração) previstas para serem testadas.

6. DISCUSSÃO

O presente estudo incluiu gestantes atendidas no CSEGSF e Clínica Vitor Valla ambos integrantes da rede pública de saúde, que assistem a população da região de Manguinhos, zona norte do estado do Rio de Janeiro. A faixa etária das gestantes com ITU observada em nosso estudo (13 e 42 anos) e maior proporção de gestantes entre 19 e 30 anos é semelhante ao descrito por Nascimento et al. (2012) e Borges et al. (2014). A proporção significativa de ITU em menores de idade também é observada por Nascimento et al. (2012) que discute essa frequência a partir da baixa adesão ao pré-natal nesta faixa etária.

Em relação à idade gestacional informada foi possível observar prevalência no acometimento de ITU nos dois primeiros trimestres de gestação, porém outros estudos mostram uma prevalência maior no último trimestre gestacional (ROSSI et al., 2011; NASCIMENTO et al., 2012; RAMOS et al., 2016).

A Sífilis, Diabetes mellitus e gestacional, Hipertensão primária e gestacional, foram as comorbidades mais registradas para a população. O controle da Sífilis no Brasil é um desafio ainda não superado (LAGO et al., 2013) considerando os baixos percentuais de notificação: 32% dos casos de sífilis gestacional e 17,4% de sífilis congênita são notificados segundo Campos (2010). O Ministério da Saúde orienta o seu rastreio e tratamento como rotina de todas as gestantes que realizam o pré-natal (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005), mas apesar dos recursos diagnósticos e terapêuticos simples e de baixo custo, seu controle na gestação mostra-se um desafio para profissionais de saúde e gestores, devido aos entraves para a realização do seu diagnóstico e tratamento. Além disso, encontra-se dificuldade de abordagem das doenças sexualmente transmissíveis, principalmente durante a gestação; não só devido a parceiros sexuais que não são diagnosticados e/ou tratados, mas também muitas vezes pelo desconhecimento da magnitude desse problema e dos danos que ele pode causar à saúde da mulher e do bebê, não somente pela população, mas até mesmo pelos profissionais de saúde (DOMINGUES et al., 2013)

A presença da diabetes na gestação pode trazer complicações para a mãe como a pré-eclâmpsia e para o concepto como a prematuridade, a macrosomia, a distocia de ombro, a hipoglicemia e a morte perinatal (HAPO, 2008). É o problema metabólico

mais comum na gestação e tem prevalência entre 3% e 25% das gestações, dependendo do grupo étnico, da população e do critério diagnóstico utilizado (SCHMIDT et al., 2001; SACKS et al., 2012), estando os dados do presente estudo (2%) abaixo dos descritos na literatura.

A hipertensão arterial também é uma comorbidade de importância durante a gravidez, possibilitando alto índice de recém nascidos pré-termo (JUNIOR et al., 2016), tornando a gestação de alto risco e, portanto, exigindo uma assistência diferenciada (SASS et al., 1990). De acordo com a literatura esta doença acomete cerca de 6 a 8% das gestantes (ZAMORSKI; GREEN, 2001), índice bem maior do que encontrado neste estudo (3,3%).

Escherichia coli foi o principal uropatógeno encontrado com 64,3% de frequência em gestantes, compatível com o estudo de Silva et al. (2014) (67,9%), porém menor que o observado por Duarte et al. (2008) e Pereira e Bordignon (2011) que isolaram esse agente (em 80% dos casos). Outros estudos apontam para um percentual bem menor, com cerca de 45% dos casos (COELHO et al., 2008; HAMDAN et al., 2011). Essa variação no percentual e na frequência de *Escherichia coli* em ITU é comum em amostras de origem comunitária (RESENDE et al., 2016).

O perfil de susceptibilidade das Enterobacteriaceae observado no presente estudo com maior resistência à ampicilina e maior sensibilidade à amicacina está de acordo com o encontrado na literatura (ROSAL et al., 2014). Além da ampicilina, outro antimicrobiano que se destaca pela resistência bacteriana é a cefalotina, seguida por outra cefalosporina, a cefoxitina. A resistência à essas cefalosporinas de 1º e 2º geração respectivamente é preocupante, pois essa é a classe terapêutica mais usada em gestantes, principalmente para tratamento empírico (SCHENKEL et al., 2014), podendo essa utilização ser a causa da resistência descrita.

Para as bactérias Gram positivas o perfil de resistência se destaca para a penicilina e tetraciclina frente aos *Staphylococcus* spp. e *Streptococcus* spp., respectivamente. Segundo Bondi e Dietz (1945) o mecanismo de resistência desenvolvido pelos patógenos é a expressão de uma penicilinase / β -Enzima lactamase que hidroliza o anel de β -lactâmico e inativa o fármaco. A taxa de resistência a penicilina chega a ser superior a 90% em isolados de *S. aureus* humanos, tornando o uso da penicilina essencialmente inútil para tratar essas infecções (PEACOCK; PATERSON, 2015). A resistência de diversas bactérias, entre elas o *Streptococcus* spp.

à tetraciclina é documentada desde 1970 (CHOPRA; ROBERTS, 2001) e vem crescendo desde então (CHERAZARD et al., 2017). Estudo recente demonstra um percentual de 97% de resistência à Tetraciclina por *Streptococcus* no Brasil (DUTRA et al., 2014).

As opções terapêuticas adotadas pelos profissionais de saúde dos locais estudados apontam basicamente para a prescrição de três antimicrobianos: cefalexina, nitrofurantoína e amoxicilina. Esses antimicrobianos coincidem com o elenco de primeira escolha no tratamento de ITU em gestantes apresentados na revisão de Fernandes e colaboradores (2015) demonstrando uma concordância com os protocolos de tratamento estabelecidos no Brasil.

O perfil terapêutico nos dois primeiros trimestres de gestação foi similar tendo a cefalexina como o antimicrobiano mais prescrito seguido da nitrofurantoína e amoxicilina. Porém, no último trimestre é possível observar que a amoxicilina ultrapassa a nitrofurantoína no número de prescrições, provavelmente pelo fato da última não ser recomendada neste período gestacional devido ao risco de anemia hemolítica por deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (VAN DE MHEEN et al., 2014).

O presente estudo também observou que o perfil de prescrição dos antimicrobianos para ITU causada por uropatógenos Gram positivos e Gram negativos foi o mesmo, com prescrição de cefalexina, nitrofurantoína e amoxicilina. Isso se explica devido a ação desses antimicrobianos frente a essas bactérias. Contudo, segundo o bulário da Anvisa (2017) a cefalexina, no tratamento de ITU, tem ação em bactérias Gram negativas, enquanto que sua ação em bactérias Gram positivas está mais direcionada a infecções respiratórias, de pele e tecidos moles.

O CLSI vigente (2017) não inclui o teste de sensibilidade para a cefalexina sendo sua prescrição baseada no resultado da sensibilidade de outras cefalosporinas. Dessas, a cefalotina que pertence à mesma geração da cefalexina (1ª geração), apresentou o maior índice de resistência entre as cefalosporinas testadas, com 29%. Esse percentual de resistência é preocupante e compromete a indicação do seu uso para o tratamento empírico (TEICHMANN et al., 2014). Devido a este panorama, Schenkel e colaboradores (2014) recomendam para o tratamento de ITU em gestantes o uso de nitrofurantoína e cefalosporinas de 2º geração, evitando as cefalosporinas de 1º geração, além da ampicilina e sulfametoxazol+trimetoprima.

Apesar de todas as fontes de informação disponíveis sobre a prescrição dos medicamentos terem sido pesquisadas (prontuários físico e eletrônico; banco de dados da farmácia e prescrições retidas dos antimicrobianos dispensados), em 25,6% dos casos de ITU confirmadas essa informação não foi encontrada. A falta de padronização no preenchimento encontrada nos prontuários eletrônicos e as lacunas de informação nos prontuários físicos impossibilita concluir as razões para a falta de tratamento, pois não se pode afirmar se não houve a prescrição para o tratamento ou se não houve a adesão ao tratamento proposto.

Considerando a ausência de informação do tratamento devido à não prescrição, esta pode estar relacionada à falta de retorno da paciente para acompanhamento do pré-natal, como aponta Viellas e colaboradores (2014) que cerca de 26,9% das gestantes não comparecem a todas as consultas previstas, estando este percentual semelhante ao referente a ausência de informação sobre o tratamento encontrada neste estudo. Outro fator para a ausência de informação do tratamento pode estar relacionado a não adesão ao tratamento, que de acordo com a literatura é contribuída pela duração do mesmo. Esquemas posológicos com 8 dias ou mais de duração sofrem impacto na adesão (AGUIAR et al., 2014). Em estudo comparativo entre a fosfomicina - trometamol, cefuroxima e amoxicilina – clavulanato, Usta e colaboradores (2011) observaram preferência no uso da fosfomicina trometamol pelas gestantes devido ao uso simples do medicamento (dose única) e boa performance.

Dos medicamentos mais prescritos de acordo com o presente estudo observa-se um esquema terapêutico para a cefalexina e nitrofurantoína de um comprimido a cada 6 horas com tempo de tratamento que pode durar 7 dias ou mais. A amoxicilina apresenta esquema terapêutico de 8 em 8 horas com duração de tratamento que varia de 3 a 7 dias (ANVISA, 2017). O tempo de duração do tratamento e a quantidade de comprimidos que podem chegar a 4 por dia podem contribuir para a não adesão ao tratamento.

A padronização dos antimicrobianos foi proposta de acordo com os dados obtidos na população de estudo e com base na literatura nacional e internacional e tomando por base a segurança do uso do medicamento que visa prevenir e minimizar os danos provocados por eventos adversos (WHO, 2005; ANVISA, 2013c), e também a melhoria na assistência do doente prevenindo e/ou minimizando os danos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Através da busca sistemática na literatura foi possível o acréscimo de 10 antimicrobianos para o TSA, contudo, considerando a disponibilidade no mercado nacional, apenas 6 podem ser incluídos neste novo padrão. A nitrofurantoína se destacou como o antimicrobiano mais citado entre as revisões, para o tratamento de ITU em gestante. Estudos de Goldberg e colaboradores (2013) e (2015) quanto ao risco de má formação congênita com a exposição à nitrofurantoína durante o primeiro trimestre de gestação, reafirmaram a segurança do uso deste medicamento. Contudo, a nitrofurantoína não é indicada entre as mulheres com deficiência de glicose 6 fosfato desidrogenase e no terceiro trimestre gestacional quando há risco potencial de anemia hemolítica induzida por este medicamento (RICO, CRUZ, 2002; BRIGGS et al., 2005). A partir da análise das listas nacionais foi possível observar que os medicamentos mais prescritos no presente estudo constam na Rename (2014) e Remume (2013) e apontam para a nitrofurantoína como o medicamento de melhor relação custo/benefício. Os medicamentos com apresentação em forma de suspensão como a cefalexina (o medicamento mais prescrito) apresentam o maior custo, contudo o uso da apresentação em comprimidos é o mais rotineiro (BRASIL, 2012) estando entre as apresentações mais econômicas. Dentre os antimicrobianos de maior toxicidade destacam-se as tetraciclina e o sulfametoxazol + trimetoprima, sendo seu uso contraindicado em gestantes conforme apontam estudos (DEL FIOLE et al., 2007; LEE et al., 2008).

O protocolo elaborado contempla 35 antimicrobianos distribuídos nos grupos A, B e C, que são caracterizados por critérios na seleção dos antimicrobianos que estão relacionados ao teste a ser realizado. Os antimicrobianos padronizados para o grupo A devem ser selecionados, quando se tratar de um teste para pacientes com diagnóstico de ITU recente, já os do grupo B devem ser testados para pacientes com diagnóstico de ITU recorrente ou com ITU recente mas com alta resistência para os antimicrobianos do grupo A, e os do grupo C são antimicrobianos com alta toxicidade só devendo serem testados por solicitação médica.

A padronização dos antimicrobianos proposta neste protocolo para o realização do TSA contribuiu para solucionar o problema da seleção do tratamento antibacteriano na gravidez apontada por Rizvi e colaboradores (2011), que além da relação custo/benefício, aponta para a dificuldade entre a escolha de um medicamento bem estabelecido, tolerado e empiricamente conhecido por ser inofensivo para a mãe e o feto, além de apresentar baixo nível de resistência bacteriana.

Fazendo um paralelo do protocolo elaborado no presente estudo e o CLSI vigente (2017) é possível observar uma redução de 26% no número de antimicrobianos contemplados no CLSI. Esse percentual demonstra o impacto gerado quando direcionamos o TSA para uma população e infecção específicas. As exclusões dos antimicrobianos realizadas tiveram maior impacto nos antimicrobianos relacionados para as Enterobacteriaceae e *Staphylococcus* spp. Porém, após avaliação da busca sistemática, 100% dos antimicrobianos incluídos atendem as Enterobacteriaceae e 67% a *Staphylococcus* spp. Além disso, 50% dos antimicrobianos adicionados estão relacionados ao tratamento das infecções por bactérias Gram positivas e Gram negativas.

A avaliação da toxicidade e efetividade/segurança dos antimicrobianos para tratamento em ITU em gestantes levaram a algumas modificações, dentre elas o teste com os antimicrobianos sulfametoxazol + trimetoprima e tetraciclina somente mediante solicitação do profissional de saúde. No caso das cefalosporinas, como nem todos os representantes de um determinado grupo ou geração possuem necessariamente o mesmo espectro de atividade, deve-se selecionar representantes de cada grupo para testes rotineiros. O teste do cefepima deve ser preservado por ser uma cefalosporina de última geração (4ª) e que deve ser testada em casos de resistência para as demais cefalosporinas.

6.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O presente estudo apresentou algumas limitações. Deficiências nos registros dos prontuários foram observadas em variáveis como período gestacional e antimicrobianos prescritos para as ITU confirmadas ilustram estas deficiências. Medidas adotadas para minimizar essas limitações foram a pesquisa sobre a prescrição dos medicamentos nos bancos de dados das farmácias e o cálculo da idade gestacional a partir da data da última menstruação (DUM) ou por exame de ultrassonografia.

As deficiências na qualidade de registro em prontuários também foram observadas em outros estudos como o de Nascimento e colaboradores (2014). Aprimoramentos no registro de dados dos pacientes são importantes para a melhoria do acompanhamento do paciente, além de sua utilização em estudos científicos.

7. CONCLUSÕES

1. O perfil dos uropatógenos envolvidos com infecções do trato urinário em gestantes atendidas no CSEGSF e Clínica da Família Victor Valla é composto por micro-organismos da família Enterobacteriaceae com destaque para *Escherichia coli*, seguido por *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. e *Enterococcus* spp. Pode ser destacada a resistência bacteriana à ampicilina e cefalotina para as bactérias Gram negativas e à penicilina e tetraciclina para as bactérias Gram positivas;
2. As gestantes com ITU estão principalmente na faixa etária de 19 a 30 anos, com maior frequência de ITU nos 1º e 2º trimestres. A cefalexina, nitrofurantoína e amoxicilina foram os antimicrobianos mais prescritos para essa população;
3. Foram identificados na literatura 35 antimicrobianos de melhor relação risco/benefício para gestantes e disponíveis no Brasil;
4. Foi desenvolvido um padrão de antimicrobianos para o teste de sensibilidade direcionado às gestantes com base no perfil dos patógenos descritos e utilizando os fármacos com melhor relação risco/benefício. Este protocolo contribuirá para uma melhor assistência proporcionando uma escolha terapêutica mais efetiva e segura. Este olhar específico para as gestantes envolvendo uma análise laboratorial aprimorada e uma otimização na escolha terapêutica proporciona maior integração entre as diferentes categorias profissionais como farmacêuticos, médicos, enfermeiros e demais profissionais envolvidos na assistência.

8. PERSPECTIVAS FUTURAS

Além do protocolo proposto pelo presente estudo, o material bibliográfico obtido através da busca sistemática pode contribuir como fonte de consulta para os profissionais de saúde envolvidos na assistência a pacientes gestantes.

Além disso, a metodologia utilizada para descrição do perfil de susceptibilidade pode ser replicada periodicamente auxiliando na detecção de alterações no perfil de resistência aos antimicrobianos e o conseqüente impacto nesta população.

É fundamental que os dados obtidos neste trabalho sejam divulgados às unidades de saúde fontes dos dados obtidos no estudo a fim de fomentar as discussões sobre o tema com vistas à melhoria da qualidade da assistência prestada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADEC – AUSTRALIAN DRUG EVALUATION COMMITTEE. **Categoria de Medicamentos.** [acesso em: 20/06/2017]. Disponível em: <https://www.tga.gov.au/australian-categorisation-system-prescribing-medicines-pregnancy#definitions>

Aguiar JP, Silva PC, Costa FA. Análise do perfil de utilização da terapêutica empírica antibiótica instituída em infecções do trato urinário adquiridas na comunidade (ITU-AC). **Rev Port Farmacoter** 2014; 6:24-30.

Alves DMS, Edelweiss MK, Botelho LJ. Infecções comunitárias do trato urinário: prevalência e susceptibilidade aos antimicrobianos na cidade de Florianópolis. **Rev Bras Med Fam Comunidade.** 2016;11(38):1-12.

Amann U, Egen-Lappe V, Strunz-Lehner C, Hasford J. Antibiotics in pregnancy: analysis of potential risks and determinants in a large German statutory sickness fund population. **Pharmacoepidemiol Drug Saf.** 2006,15(5):327–337.

Andrade RS, Augusto Neto L, Carmo A, Oliveira MM, Nogueira JMR. Perfil de resistência bacteriana em infecção do trato urinário em comunidade da zona Norte do Rio de Janeiro (RJ) **RBAC.** 2016;48(2) | Supl. 01 - 01-61: 9

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Interpretação de dados microbiológicos,** 2008b. [acesso em: 29/03/2016]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/rede_rm/cursos/atm_racional/modulo2/metodos1a.htm

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Investigação e controle de bactérias multirresistentes. Manual. ANVISA, 2007; [acesso em 29/03/2016]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/reniss/manual%20controle_bacterias.pdf

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção relacionado à Assistência à Saúde - Módulo 3: Principais Síndromes Infecciosas.** ANVISA, 2013a.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção relacionado à Assistência à Saúde - Módulo 4: Procedimentos Laboratoriais: da Requisição do Exame à Análise Microbiológica e Laudo Final.** ANVISA, 2013b.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos,** ANVISA 2008a; [acesso em: 29/03/2016]. Disponível em:

http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/boas_praticas/modulo5/introducao.htm

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Protocolo de Segurança na Prescrição, uso e Administração de Medicamentos**, ANVISA 2013c; [acesso em 15/05/2017]. Disponível em: <http://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/item/seguranca-na-prescricao-uso-e-administracao-de-medicamentos>

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Consulta Medicamentos Registrados** (2017) [acesso em 19/06/2017] Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Bulário Eletrônico** [acesso em 19/06/2017] Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Consulta lista de preços de medicamentos**. [acesso em 19/06/2016]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/consulta-lista-de-preco-de-medicamento>

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Denominação Comum Brasileira**. [acesso em 19/06/2016]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/denominacao-comum-brasileira>

Archer, G.L., Polk, R.E. Approach to therapy for bacterial diseases. In: **Harrisons' Principle of Internal Medicine**. 2008, 17th ed. McGraw-Hill, 851-864.

Barros E, Barros HMT. Medicamentos na prática clínica. Grupo A-Artmed, 2009, p 938.

Barros E; Thomé F. Infecção Urinária em Adultos. In: Ducan BB et al... **Medicina ambulatorial: Condutas de Atenção Primária Baseadas em Evidências**. 3 ed. Porto Alegre: Artmed, 2004. p. 1402 – 1409.

Baumgarten MCS, Da Silva VG, Mastalir FP, Klaus F, D'azevedo PA. Infecção Urinária na Gestação: uma Revisão da Literatura. UNOPAR Científica **Ciênc Biológicas E Saúde J Health Sci** 2015 [acesso em: 28/03/2016]. Disponível em: <http://www.pgsskroton.com.br/seer/index.php/biologicas/article/view/1083>

Beerepoot M., Geerlings S. Non-Antibiotic Prophylaxis for Urinary Tract Infections. **Pathogens**. 2016, 5(2):36.

Bondi A, Dietz CC. Penicillin resistant staphylococci. **Exp. Biol. Med**, 1945, 60:55–58

Borges AA, Magalhães LG, Jabur APL, Cardoso AM. Infecção Urinária em Gestantes Atendidas em um Laboratório Clínico de Goiânia-Go Entre 2012 e 2013. **Estudos**,

2014.;41 (3). [acesso em: 28/03/2016]. Disponível em: <http://estudos.ucg.br/index.php/estudos/article/view/3613>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Atenção ao pré-natal de baixo risco Série A. **Normas e Manuais Técnicos-Cadernos de Atenção Básica n° 32**. Brasília, Ministério da Saúde 2012, 75p.

BRASIL. Ministério da Saúde, **Estrutura Conceitual da Classificação Internacional sobre Segurança do Doente**. Divisão de Segurança do Doente, Departamento da Qualidade na Saúde. Ministério da Saúde 2011, 136p.

BRASÍLIA DF. **Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012**. [acesso em: 30/11/2015]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html

BRCASST - Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. **Missão e Objetivo**. [acesso em: 29/03/2016]. Disponível em: <http://brcast.org.br/missao-e-objetivo/>

Briggs G, Freeman R, Yaffe S. Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk. **Lippincot Williams & Wilkins** 2005, 7:1153

Brown DFJ, Wootton M, Howe RA. Antimicrobial susceptibility testing breakpoints and methods from BSAC to EUCAST. **J Antimicrob Chemother**. 2016, 71(1):3–5.

Bulas med – **Bulas de Medicamentos**. [acesso em: 10/05/2016]. Disponível em: <http://www.bulas.med.br/>

Calderón-Jaimes E, Casanova-Román G, Galindo-Fraga A, Gutiérrez-Escoto P, Landa-Juárez S, Moreno-Espinosa S, Rodríguez-Covarrubias F, Simón-Pereira L, Valdez-Vázquez R. Diagnóstico y tratamiento de las infecciones en vías urinarias: un enfoque multidisciplinario para casos no complicados. **Bol Med Hosp Infant Mex**. 2013; 70(1):3-10.

Calegari SS, Konopka CK, Balestrin B, Hoffmann MS, Souza FS, Resener EV. Results of two treatment regimens for pyelonephritis during pregnancy and correlation with pregnancy outcome. **Rev Bras Ginecol E Obstetrícia**. 2012, 34(8):369–375.

Campos AL, Araújo MA, Melo SP, Gonçalves ML. Epidemiologia da sífilis gestacional em Fortaleza, Ceará, Brasil: um agravamento sem controle. **Cad. Saúde Pública**. 2010; 26(9):1747-55.

Carvalho FA, Rodrigues MA, Silva D, Damer J, Lorenzoni VV, Horner R. Prevalência e perfil de sensibilidade de uropatógenos gram negativos em consultas ambulatoriais em hospital terciário. Anais VII Salão Inter de Ens, Pesq e Ext – **Unipampa** 2016.

Cherazard R, Epstein M, Doan TL, Salim T, Bharti S, Smith MA. Antimicrobial Resistant *Streptococcus pneumoniae*: Prevalence, Mechanisms, and Clinical Implications. **Am J Therap** 2017, Vol 24 (3) p 361-369.

Chopra I, Roberts MC. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. **Microbiol Mol Biol Rev** 2001, 65:232–60).

CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute. Development of in Vitro Susceptibility Testing Criteria and Quality Control Parameters. **CLSI** 2016, 82 p.

CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing M 100 – S22. **CLSI** 2012, 32(3): 34-40

CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing M 100 – S23. **CLSI** 2013, 33(1): 34-40

CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing M 100 – S24. **CLSI** 2014, 34(1): 38-46

CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing M 100 – S25. **CLSI**,2015, 35(3): 32 - 40

CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing M 100. **CLSI** 2017, 27:1-3.

Coelho F, Sakae TM, Rojas PFB. Prevalência de infecção do trato urinário e bacteriúria em gestantes da clínica ginecológica do Ambulatório Materno Infantil de Tubarão-SC no ano de 2005. **Arq. Catar. de Med.** 2008, 37 (3).

Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J, Berry RJ, Hobbs CA, Hu DJ. Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects: National Birth Defects Prevention Study. **Arch Pediatr Adolesc Med.** 2009, 163 (11): 978-985

Del Fiol FS, Gerenutti M, Groppo FC. Terapêutica antimicrobiana durante a gestação, 2007 [acesso em: 28/03/2016]; Disponível em: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id_materia=3534&fase=imprime

Dereese B, Kedir H, Teklemariam Z, Weldegebreal F, Balakrishnan S. Bacterial profile of urinary tract infection and antimicrobial susceptibility pattern among pregnant women attending at Antenatal Clinic in Dil Chora Referral Hospital, Dire Dawa, Eastern Ethiopia. **Therap Clin Risk Manag** 2016, 12: 215-260

Domingues RMSM, Saraceni V, Hartz ZMA, Leal MC. Sífilis congênita: evento sentinela da qualidade da assistência pré-natal. **Rev Saude Publica.** 2013, 47(1):147-57

Duarte G, Marcolin AC, Gonçalves CV, Quintana SM, Berezowski AT, Nogueira AA, et al... Infecção urinária na gravidez: análise dos métodos para diagnóstico e do tratamento. **RBGO**. 2002, 24(7):471–477.

Duarte G, Marcolin AC, Quintana SM, Cavalli RC. Infecção urinária na gravidez. **Rev Bras Ginecol Obstet**. 2008, 30(2):93–100.

Dutra VG, Alves VMN, Olendzki AN, Dias CAG, Bastos AFA, Santos GO, et al. *Streptococcus agalactiae* in Brazil: serotype distribution, virulence determinants and antimicrobial susceptibility. **BMC Infect Dis**. 2014, 14: 323.

Easter SR, Cantonwine DE, Zera CA, Lim KH, Parry SI, Mcelrath TF. Urinary tract infection during pregnancy, angiogenic factor profiles, and risk of preeclampsia. **Am J Obstet Gynecol**. 2016, 214(3):387.e1–387.e7.

Faria RJ, Bazoni PS, Ferreira CEF. Prevalência e sensibilidade de micro-organismos isolados em uroculturas no Espírito Santo, Brasil. **Infarma Cien Farm**. 2016, 28(1):5-9.

Farkash E, Weintaub AY, Sergienko R, Wiznitzer A, Zlotnik A, Sheiner E. Acute antepartum pyelonephritis in pregnancy: a critical analysis of risk factors and outcomes. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**. 2012, 162(1):24–27.

Fasalu Rahiman O, Balasubramanian T, Shejina M, Mohthash M. A Review on Urinary Tract Infection in Pregnancy. **Inter J of Pharma & Review. India**; 2015, 4: 26–33.

FDA - FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Pregnancy, Lactation, and Reproductive Potential: Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format**. FDA, 2015.

FDA – FOOD AND DRUG ADMINISTRATION . **Categoria de medicamentos**. [acesso em: 09/06/2017]. Disponível em: <https://www.drugs.com/pregnancy-categories.html>

FEBRASCO - Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; Manual de orientação: gestação de alto risco. Infecção urinária na gestação. **FEBRASGO**, 2011.

Fernandes FA, Oliveira CNT, Souza CL, Oliveira MV. Relevância do diagnóstico e tratamento da infecção do trato urinário em gestantes: uma revisão da literatura. **C&D-Rev Elet Fainor**, Vitória da Conquista, 2015, 8 (1): 54-70.

Figueiró-Filho EA, Bispo AMB, Vasconcelos MM, Maia MZ, Celestino FG. Infecção do trato urinário na gravidez: aspectos atuais. **FEMINA**. 2009, 37(3):165–171.

Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. **Nat Rev Microbiol.** 2015, 8;13(5):269–284.

Foo LY, Lu Y, Howell AB, Vorsa N. The structure of cranberry proanthocyanidins which inhibit adherence of uropathogenic P-fimbriated *Escherichia coli* in vitro. **Phytochemistry** 2000, 54(2):173–81.

Geerlings SE, van den Broek PJ, van Haarst E, Vleming LJ, van Haaren KMA, Janknegt R, et al. Optimization of the antibiotic policy in the Netherlands X: SWAB guidelines for antimicrobial therapy of complicated urinary tract infections. **Swab** 2006.

Gilstrap LC 3rd, Ramin SM. Urinary tract infections during pregnancy. **Obstet Gynecol Clin North Am.** 2001, 28 (3):581–91.

Glaser AP, Schaeffer AJ. Urinary Tract Infection and Bacteriuria in Pregnancy. **Urol Clin North Am.** 2015, 42(4):547–560.

Goldberg O, Koren G, Landau D, Lunenfeld E, Matok I, Levy A. Exposure to Nitrofurantoin During the First Trimester of Pregnancy and the Risk for Major Malformations. **J Clin Pharmacol.** 2013, 53(9):991–995.

Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund Johansen TE, Cai T, Çek M, Köves B, Naber KG, Pickard RS, Tenke P, Wagenlehner F, Wullt B. Guidelines on Urological Infections. **Eur Ass Urol**, 2013.

Guinto VT, De Guia B, Festin MR, Dowswell T. Different antibiotic regimens for treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy. **Cochrane Database of Systematic Reviews.** Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010 [Citado: 25/04/2016]. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007855.pub2>

Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al... International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. **Clin Infect Dis.** 2011, 52(5):e103–120.

Gurgel TC, Carvalho WS. A assistência farmacêutica e o aumento da resistência bacteriana aos antimicrobianos. **Lat Am J Pharm.** 2008, 27(1):118–123.

Habison AF, Polly DM, Musselman ME. Antiinfective therapy for pregnant or lactating patients in the emergency department. **Am J Health-Syst Pharm.** 2015, 72: 189-197.

Halbe HW. **Tratado de Ginecologia.** 3rd ed. Vol. 2. Roca; 2000. 2471 p.

Hamdan HZ, Ziad AHM, Ali SK, Adam I. Epidemiology of urinary tract infections and antibiotics sensitivity among pregnant women at Khartoum Norht Hospital. **Annals Clin Micro Antim.** 2011, 10 (2): 2-5.

HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. **N Engl J Med.** 2008, 358: 1991-2002.

Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, et al... Diagnosis, Prevention, and Treatment of Catheter-Associated Urinary Tract Infection in Adults: 2009. International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America (IDSA). **Clin Infect Dis.** 2010, 1;50(5):625–663.

Hooton TM. Uncomplicated urinary tract infection. **N Engl J Med.** 2012, 366(11):1028–37.

Howell AB. Bioactive compounds in cranberries and their role in prevention of urinary tract infections. **Mol Nutri & Food Research** 2007, 51(6):732–7.

Jacociunas LV, Picoli SU. Avaliação de infecção urinária em gestantes no primeiro trimestre de gravidez. *Rev Bras Anal Clin.* 2007, 39(7):55–57.

Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries para prevenir infecções do trato urinário (Review). **Cochrane** 2012, ed 10.

Johnson EK, Kim ED. Urinary Tract Infections in Pregnancy [Internet]. **Medscape** reference Drugs, Diseases and Procedures. 2015. [acesso em: 22/03/2016]. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/452604>

Jorgensen JH, Ferraro MJ. Antimicrobial Susceptibility Testing: A Review of General Principles and Contemporary Practices. **Clin Infect Dis.** 2009, 49(11):1749–1755.

Junior GSS, Moreira SR, Nishida SK, Kirsztajn GM. Avaliação de alterações urinárias e função renal em gestantes com hipertensão arterial crônica. **J Bras Nefrol** 2016, 38(2):191-202.

Kass EH. Pyelonephritis and Bacteriuria: A Major Problem in Preventive Medicine. **Ann Intern Med.** 1962, 56(1):46.

Keating GM. Fosfomicin Trometamol: A Review of Its Use as a Single-Dose Oral Treatment for Patients with Acute Lower Urinary Tract Infections and Pregnant Women with Asymptomatic Bacteriuria. **Drug** 2013, 73: 1951-1966

Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, et al... Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. **The Lancet.** 2008, 372(9646):1319–1327.

Koch CR, Ribeiro JC, Schnor OH, Zimmermann BS, Melo Müller FM, D' Agostin J, Machado V, Zhang L. Resistência antimicrobiana dos uropatógenos em pacientes ambulatoriais, 2000-2004. **Rev Soc Bras de Med Trop** 2008, 41(3):277-281.

Krcmery S, Hromec J, Demesova D. Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy. **Int J Antimicrob Agents**. 2001,17(4):279–282.

Lago EG, Vaccari A, Fiori RM. Clinical Features and Follow-up of Congenital Syphilis. *Sex Transm Dis* 2013, 40(2):85-94

Le J.; Briggs G, Mckeown A, Bustillo G. Urinary Tract Infections During Pregnancy. **Ann Pharmacother**. 2004, 38(10):1692–1701.

Lee M, Bozzo P, Einarson A, Koren G. Urinary tract infections in pregnancy. **Can Fam Physician** 2008, 54: 853-54.

Leite AB, Lima ARV, Barros HCS, Leite RB, Araújo IC, Tadeo MIVN, López AMQ. Frequência de bactérias gram-negativas em uroculturas de pacientes ambulatoriais, do sistema único de saúde (SUS) de maceió (AL), e sua sensibilidade a antibióticos. **Rev Bras Anal Clin**. 2009, 41(1): 15-20.

Levinson W. Estrutura de Células Bacterianas. In: **Microbiologia Médica e Imunologia**. 13 ed. Porto Alegre. Mc Graw Hill Education. Artmed, 2016. Cap 2 p. 5-6.

Loebstein R, Addis A, Ho E, Andreou R, Sage S, Donnenfeld AE, et al.. Pregnancy Outcome Following Gestational Exposure to Fluoroquinolones: a Multicenter Prospective Controlled Study. **Antimicrob. agents and chem.**, 1998, 42:1336–1339.

Luz TCB. Fármacos utilizados em infecção. ANVISA, 2002. [Acesso em: 29/03/2016]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/livro_eletronico/Infeccao.html#_Toc24793931

Mambatta A, Rashme V, Menon S, Jayarajan J, Harini S, Kuppusamy J. Reliability of dipstick assay in predicting urinary tract infection. **J Fam Med Prim Care**. 2015, 4(2):265.

Magalhães V, Farias RB, Agra R, Lima ALMA, Etiologia e perfil de resistência das bactérias isoladas a partir de uroculturas oriundas de mulheres acima dos 18 anos. **Rev Bras Med**. 2008, 11-16.

Matuszkiewicz-Rowińska J, Malyszko J, Wieliczko M. Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems. **Arch Med Sci**. 2015, 1:67–77.

MedicinaNet – **Bulas online**. [acesso em 10/05/2016]. Disponível em: <http://www.medicinanet.com.br/>

Micromedex® 2.0, (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. [acesso em: 29/05/2016] Disponível em: <http://www-micromedexsolutions-com.ez68.periodicos.capes.gov.br/>

Mignini L, Carroli G, Abalos E, Widmer M, Amigot S, Nardin JM, et al... Accuracy of diagnostic tests to detect asymptomatic bacteriuria during pregnancy. **Obstet Gynecol.** 2009, 113(2, Part 1):346–352

Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde. **Diretrizes para o controle da sífilis congênita.** Brasília: Ministério da Saúde; 2005

Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Kelley KE, Louik C, Hernandez-Diaz S. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. **Am J Obstet Gynecol.** 2011, 205(1):51.e1–51.e 8.

Munoz-Davila MJ. Role of Old Antibiotics in the Era of Antibiotic Resistance. Highlighted Nitrofurantoin for the Treatment of Lower Urinary Tract Infections. **Antibiotics** 2014, 3: 39-48.

Nascimento GF, Lobato JCP, Costa AJL, Cavalcanti MLT, Kale PL. O prontuário médico como instrumento de promoção à saúde: uma análise crítica do preenchimento das informações que acarretam no prejuízo do cuidado. In: 11º Congresso Internacional da Rede Unida. **Rev. Inter Comun Saúde Edu.** [online]. 2014, supl 3.

Nascimento WLS, Oliveira FM, Araújo GLS. Infecção do trato urinário em gestantes usuárias do sistema único de saúde. **Ensaio Cienc: Cienc Bio, Agra e Saúde** 2012, vol 16 (4) p 111-123.

NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Urinary tract infections in adults **NICE**, 2015. [acesso em : 29/03/2016]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/qs90/chapter/Introduction>

Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer AJ, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Adults. **IDSA Guidel Asymptomatic Bacteriuria.** 2005, 40:643–54.

Nguyen T, Larsen T, Engholm G, Møller H. Evaluation of ultrasound-estimated date of delivery in 17,450 spontaneous singleton births: do we need to modify Naegele's rule? **Ultrasound Obstet Gynecol.** 1999, 14 (1): 23–8.

Nogueira JMR, Miguel LFS. Bacteriologia. In: Molinaro EM et al... **Conceitos e métodos para a formação de profissionais em laboratórios de saúde.** Rio de Janeiro: IOC/EPSJV/Fiocruz, 2010, 4: 228-40.

Norrby, S. R. Abordagem dos Pacientes com Infecções do Trato Urinário. In: Goldman L.; Ausiello D. (Ed.). **Cecil Medicina**. 23. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009, v. 2, cap. 306, p. 2459-2465.

Oliveira RA, Ribeiro EA, Gomes MC, Coelho DD, Tomich GM. Perfil de suscetibilidade de uropatógenos em gestantes. **Rev Pan-Amaz Saude** 2016, 7(3):43-50

Orden-Martínez B, Martínez-Ruiz R, Millán-Pérez R. Qué estamos aprendiendo de *Staphylococcus saprophyticus*? **Enferm Infecc Microbiol Clin** 2008; 26 (8): 495-9

Parikh RM. Parikh's formula to minimize errors in calculating expected date of delivery. **Med Hypotheses**. 2007, 68 (4): 928.

Peacock SJ, Paterson GK. Mechanisms of Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus*. **Annu. Rev. Biochem.** 2015, 84:577–601

Pereira AC, Bordignon JC. Infecção Urinária em Gestantes: Perfil de Sensibilidade dos Agentes Etiológicos de Gestantes Atendidas pelo SUS na Cidade de Palmas – PR. **RBAC**, vol. 43 (2): 096-099, 2011.

Ramos GC , Laurentino AP , Fochesatto S ,Francisquetti FA, Rodrigues AD. Prevalência de infecção do trato urinário em gestantes em uma cidade no sul do brasil. **Saúde (Santa Maria)** 2016, vol. 42 (1), p. 173-178.

REMUME – **Relação Municipal de Medicamentos Essenciais** [acesso em: 03/04/2016]. Disponível em: <http://subpav.org/download/assfarm/REMUME-RIO%202013.pdf>

RENAME – **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais** [acesso em: 03/04/2016]. Disponível em: <http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/0DAF/RENAME2014ed2015.pdf>

Resende JA, Freitas RB, Mendonça BG, Antonio T, Fortunato RS, Oliveira MACA. Infecções do trato urinário de origem comunitária e hospitalar : revisão dos principais micro-organismos causadores e perfil de susceptibilidade. **Rev Cien Fagoc Saúde**. 2016, vol 1, 55-62.

Rico EB, Cruz JFJ. Infección urinaria en el embarazo y menopausia. **Arch Esp Urol** 2002 55(9): 1165-79.

Rizvi M, Khan F, Shukla I, Malik A, Shaheen. Rising prevalence of antimicrobial resistance in urinary tract infections during pregnancy: Necessity for exploring newer treatment options. **J Lab Physicians**. 2011, 3(2):98.

Roos V, Nielsen EM, Klemm P. Asymptomatic bacteriuria *Escherichia coli* strains: adhesins, growth and competition. **FEMS Microbiol Lett**. 2006, 262(1):22–30.

Roriz-Filho JS, Villar FC, Mota LM, Leal CL, Pisi PCB. Infecção do trato urinário. **Medicina**. Ribeirão Preto. 2010; 43 (2): 118-25.

Rosal CJG, Silva CA., Bezerra DS, Vasconcelos GM, Passos XS, Monini JBM. Infecção Urinária em Gestantes e a Suscetibilidade aos Antimicrobianos. **NewsLab**, 2014, 123: 96-102.

Rossi P, Ribeiro RM, Lopes HV, Tavares W, Stein AT, Simões RS. Infecção urinária não complicada na mulher: diagnóstico. **Rev. Assoc. Med. Bras** 2011, v. 57, n. 3, p. 258-261.

Santos F, Oraichi D, Bérard A. Prevalence and predictors of anti-infective use during pregnancy. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**. 2010.

Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, Deerochanawong C, Dyer AR, Metzger BE, et al... Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. **Diabetes Care**. 2012 Mar;35(3):526-8.

Sass N, Moron AF, El-Kadre D, Camano L, De Almeida PAM. Contribuição ao estudo da gestação em portadoras de hipertensão arterial crônica. **Rev Paul Med** 1990, 108:261-6.

Schenkel DF, Dallé J, Antonello VS. Prevalência de uropatógenos e sensibilidade antimicrobiana em uroculturas de gestantes do Sul do Brasil. **Rev Bras Ginecol E Obst**. 2014, 36(3):102–106.

Schieve LA, Handler A, Hershov R, Persky V, Davis F. Urinary tract infection during pregnancy: its association with maternal morbidity and perinatal outcome. **Am J Public Health**. 1994, 84(3):405–410.

Schmidt MI, Duncan BB, Reichelt AJ, Branchtein L, Matos MC, Costa e Forti A, et al... Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. **Diabetes Care**. 2001 Jul;24(7):1151-5.

Schmiemann G, Kniehl E, Gebhardt K, Matejczyk MM, Hummers-Pradier E. The Diagnosis of Urinary Tract Infection: A Systematic Review. **Dtsch Aerzteblatt**, 2010 [acesso em: 28/03/2016]. Disponível em: <http://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2010.0361>

Schnarr J, Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. **Eur J Clin Invest** 2008; 38 (S2): 50–57

Sheerin NS. Urinary tract infection. **Medicine (Baltimore)**. 2015, 43(8):435–439.

Silva LM, Macedo CFC, Vasconcelos DP, Gomides MDA, Sadoyama G. *Escherichia coli* isoladas de infecção urinária em gestantes: Perfil de Resistencia aos

antimicrobianos. **Enciclopedia Bosfera**. Centro Científico Conhecer, Goiania, 2014, 19 (10): 231-239.

SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Scotland, Healthcare Improvement Scotland. Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults: a national clinical guideline. Edinburgh: **SIGN**, 2012.

Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. **Cochrane** 2015, Issue 8.

Souza RB, Trevisol DJ, Schuelter-Trevisol F. Bacterial sensitivity to fosfomycin in pregnant women with urinary infection. **Braz J Infect Dis**. 2015, 19(3):319–323.

Stamm WE. Measurement of pyuria and its relation to bacteriuria. **Am J Med**. 1983, 75(1):53–58.

Stamm WE. Infecção do trato urinário, pielonefrite e prostatite. In: Fauci AS et al... **Harrison Medicina Interna**. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill Interamericana do Brasil, 2008, 17 (2): 1824 – 1825.

Stamm WE, Norrby SR. Urinary tract infections: disease panorama and challenges. **J Infect Dis**. 2001, 183(1):S1–4.

Stensballe LG, Simonsen J, Jensen SM, Bonnelykke K, Bisgaard H. Use of Antibiotics during Pregnancy Increases the Risk of Asthma in Early Childhood. **J Pediatr**. 2013, 162(4):832–833.

Stokholm J, Schjorring S, Eskildsen CE, Pedersen L, Bischoff AL, Folsgaard N, et al... Antibiotic use during pregnancy alters the commensal vaginal microbiota. **Clin Microbiol Infect**. 2014, 20(7):629–635.

Stokholm J, Schjorring S, Pedersen L, Bischoff AL, Folsgaard N, Carson CG, et al... Prevalence and Predictors of Antibiotic Administration during Pregnancy and Birth. Thorne C, editor. **PLOS ONE**. 2013, 10;8(12):e82932.

Teichmann A, Agra HN, Nunes LS, Rocha MP, Renner JD, Possuelo LG, et al... Antibiotic resistance and detection of the *sul2* gene in urinary isolates of *Escherichia coli* in patients from Brazil. **J. Infect Dev Ctries**. 2014; 8(1): 39-43.

Unlu BS, Yildiz Y, Keles I, Kaba M, Kara H, Tasin C, et al... Urinary tract infection in pregnant population, which empirical antimicrobial agent should be specified in each of the three trimesters? **Ginekol Pol**. 2014, 85:371–376.

Usta TA, Dogan O, Ates U, Yucel B, Onar Z, Kaya E. Comparison of single-dose and multiple-dose antibiotics for lower urinary tract infection in pregnancy. **Inter. J. of Gynecol and Obstetrics** 2011, 114: 229–233.

Van de Mheen L, Smits SM, Terpstra WE, Leyte A, Bekedam DJ, Van den Akker ESA. Unusual association of diseases/symptoms Haemolytic anaemia after nitrofurantoin treatment in a pregnant woman with G6PD deficiency. **BMJ Case Rep**, 2014.

Van der zee A, Roorda L, Bosman G, Ossewaarde JM. Molecular Diagnosis of Urinary Tract Infections by Semi-Quantitative Detection of Uropathogens in a Routine Clinical Hospital Setting. Lin B, editor. **PLOS ONE**. 2016, 11(3):e0150755.

Vazquez JC, Abalos E. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. **Cochrane** 2011, Issue 1.

Vettore MV, Dias M, Vettore MV, Leal M do C. Avaliacao do manejo da infeccao urinaria no pre-natal em gestantes do Sistema Unico de Saude no municipio do Rio de Janeiro. **Rev Bras Epidemiol**. 2013, 16(2):338–351.

Viellas EF, Domingues RMSM, Dias MAB, Gama SGN, Filha MMT, Costa JV, et al... Assistencia pre-natal no Brasil. **Cad. Saude Pub**. Rio de Janeiro, 2014. 30 (1).

Wagenlehner FM, Hoyme U, Kaase M, Funfstuck R.; Naber KG, Schiemann G. Uncomplicated urinary tract infections. **Dtsch Arztebl Int**. 2011,108 (24):415–423.

Widmer M, Gülmezoglu AM, Mignini L, Roganti A. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. **Cochrane**. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2011. [acesso em: 25/04/2016]. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000491.pub2>

WHO – World Health Organization. **ATC Index code** [acesso em 05/04/2016]. Disponível em: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/

WHO – World Health Organization. Antimicrobial resistance. **Fact sheet 194**, 2015. [acesso em: 22 Apr 2016]. Disponível em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>

WHO - World Health Organization. Committee of Experts on Management of Safety and Quality in Health Care (SP-SQS) Expert Group on Safe Medication Practices **Glossary of terms related to patient and medication safety**. WHO 2005; [acesso em 15/05/2017]. Disponível em:http://www.who.int/patientsafety/highlights/COE_patient_and_medication_safety_glossary.pdf

Zamorski MA, Green LA. NHBPEP report on high blood pressure in pregnancy: a summary for family physicians. **Am Fam Physician** 2001, 64:263-70.

APÊNDICE 1

No _____

FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS

Projeto de pesquisa :Avaliação do perfil de susceptibilidade bacteriana e uso de antimicrobianos em gestantes com infecção do trato urinário: proposta de protocolo de teste de sensibilidade a antimicrobianos direcionado.

Data: ____/____/____

Pesquisador: _____

CENTRO DE ATENDIMENTO	<input type="checkbox"/> CSEGSF <input type="checkbox"/> CLÍNICA DA FAMÍLIA VV
Nº DO PRONTUÁRIO DA PACIENTE (CSEGSF / CLÍNICA VITOR VALLA)	_____
INÍCIAS DO PACIENTE	_____
DATA DE NASCIMENTO DA PACIENTE	____/____/____
DATA DO TSA 1	____/____/____
DATA DO TSA 2	____/____/____
DATA DA ÚLTIMA MESTRUAÇÃO (DUM)	____/____/____
ESCOLHA TERAPEUTICA ADOTADA PARA TRATAMENTO 1	_____ATC_____
ESCOLHA TERAPEUTICA ADOTADA PARA TRATAMENTO 2	_____ATC_____
COMORBIDADES *Caso sim citar qual.	<input type="checkbox"/> SIM* <input type="checkbox"/> NÃO Qual(is): _____ CID10 _____ _____ CID10 _____ _____ CID10 _____
OBSERVAÇÕES:	

ANEXO 1

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DO PERFIL DE SUSCEPTIBILIDADE BACTERIANA E USO DE ANTIMICROBIANOS EM GESTANTES COM INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO: PROPOSTA DE PROTOCOLO DE TESTE DE SENSIBILIDADE A ANTIMICROBIANOS DIRECIONADO.

Pesquisador: Lusiele Guaraldo

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 59011716.5.0000.5262

Instituição Proponente: INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS - INI/FIOCRUZ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.757.558

Apresentação do Projeto:

O projeto de nº CAAE: 59011716.5.0000.5262 denominado "AVALIAÇÃO DO PERFIL DE SUSCEPTIBILIDADE BACTERIANA E USO DE ANTIMICROBIANOS EM GESTANTES COM INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO: PROPOSTA DE PROTOCOLO DE TESTE DE SENSIBILIDADE A ANTIMICROBIANOS DIRECIONADO", tem como pesquisador responsável a Dra. Lusiele Guaraldo. O projeto se constitui em dissertação de mestrado de Raquel Sales de Andrade, discente do Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica do INI/Fiocruz.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Elaborar um protocolo para o teste de sensibilidade aos antimicrobianos direcionado às gestantes com infecção do trato urinário.

Objetivos secundários:

1. Descrever os principais patógenos envolvidos com infecções do trato urinário em gestantes atendidas no CSEGSF e Clínica da Família Victor Valla e seu perfil de resistência antimicrobiana; 2. Descrever os medicamentos antimicrobianos prescritos para essa população; 3. Identificar na literatura internacional e nacional os antimicrobianos de melhor relação risco/benefício para

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3885-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 1.757.558

gestantes e sua disponibilidade no Brasil; 4. Propor a inclusão de padrões antimicrobianos para o teste de sensibilidade antimicrobiana direcionado às gestantes com base no perfil dos patógenos descritos e utilizando os antimicrobianos com melhor relação risco/benefício.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O projeto é um estudo retrospectivo, não envolvendo nenhum procedimento direto com o sujeito da pesquisa. De qualquer maneira, apresenta riscos mínimos relacionados à violação de privacidade e confidencialidade dos dados dos participantes. Estes riscos serão minimizados por meio de procedimentos adotados no protocolo de pesquisa como a não utilização dos nomes das gestantes incluídas no estudo, e as informações coletadas serão mantidas em banco de dados próprio, sob a responsabilidade da pesquisadora responsável e serão utilizados única e exclusivamente para fim de análise desta pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto tem uma evidente importância clínica e epidemiológica, ao se avaliar a sensibilidade aos antimicrobianos de maior especificidade auxiliando a prescrição racional de antibióticos e otimizando o tratamento de ITU em gestantes. Uma das implicações é diminuir ou evitar o uso indiscriminado de antibióticos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A coordenadora propõe a dispensa do TCLE, com a justificativa de que se trata de uma pesquisa sobre a elaboração de método, que utilizará abordagem retrospectiva e material já coletado para fins diagnósticos e terapêuticos no banco de dados do Laboratório de Bacteriologia –DCB-ENSP, prontuários e prescrições médicas de pacientes atendidos no Centro de Saúde Escola Germano Sinval Faria- ENSP-FIOCRUZ e Clínica da Família Victor Vailla no período de 2012 a 2015. Em muitos dos casos os pacientes não mais frequentam regularmente o o ambulatório ou os pacientes foram atendidos há muito tempo e o endereço e telefone já não são mais os mesmos. Para atender a esse aspecto, a coordenadora anexou o Termo de Compromisso e Responsabilidade devidamente assinado, assumindo o compromisso com o sigilo das informações obtidas. Foi incluído também um termo de anuência emitido por essa instituição, franqueando à coordenadora, disponibilidade dos dados dos pacientes e a infraestrutura necessária para a execução do projeto em aprêço.

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 1.757.558

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto adequadamente apresentado com plena justificativa para a dispensa do TCLE.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_754647.pdf	15/08/2016 15:29:15		Aceito
Declaração de Pesquisadores	TermoCompromisoGuaraldo.pdf	15/08/2016 15:28:05	Lusiele Guaraldo	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia.pdf	15/08/2016 15:27:39	Lusiele Guaraldo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DispensaTCLE.pdf	15/08/2016 15:25:12	Lusiele Guaraldo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	GuaraldoSalesprojetoMestradoProfissional.doc	15/08/2016 15:19:58	Lusiele Guaraldo	Aceito
Folha de Rosto	FR_Raquel_Andrade.pdf	15/08/2016 15:19:23	Lusiele Guaraldo	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 03 de Outubro de 2016

Léa Ferreira Camillo Coura

Assinado por:
Léa Ferreira Camillo Coura
(Coordenador)

Dr^a Léa Ferreira Camillo-Coura
Coordenadora do Comitê
de Ética em Pesquisa
Mat. SIAPE 003799629
IPEC / FIOCRUZ

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-360

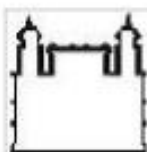
UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

ANEXO 2



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE
PÚBLICA SERGIO AROUCA -
ENSP/ FIOCRUZ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DO PERFIL DE SUSCEPTIBILIDADE BACTERIANA E USO DE ANTIMICROBIANOS EM GESTANTES COM INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO: PROPOSTA DE PROTOCOLO DE TESTE DE SENSIBILIDADE A ANTIMICROBIANOS DIRECIONADO.

Pesquisador: Lusiele Guaraldo

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 59011716.5.3001.5240

Instituição Proponente: INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS - INI/FIOCRUZ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.818.996

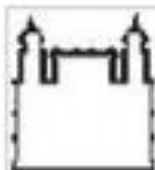
Apresentação do Projeto:

Projeto de nº CAAE 59011716.5.0000.5262, submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição proponente (Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/FIOCRUZ, parecer 1.757.558, de 03 de outubro de 2016), denominado “Avaliação do perfil de susceptibilidade bactéria e uso de antimicrobianos em gestantes com infecção do trato urinário: proposta de protocolo de teste de sensibilidade a antimicrobianos direcionado”. O projeto tem como pesquisadora responsável a Dra. Lusiele Guaraldo, orientadora da dissertação de mestrado de Raquel Sales de Andrade, discente do Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica do INI/Fiocruz, com financiamento próprio.

A ENSP/FIOCRUZ é coparticipante, uma vez que o projeto será realizado no Centro de Saúde Escola Germano Sinval Faria e na Clínica da Família Victor Valla.

Segundo a pesquisadora, “A ocorrência de infecção do trato urinário (ITU) em gestantes é muito comum e acomete cerca de 10% das pacientes devido à mudanças anatômicas, fisiológicas e hormonais que contribuem para a incidência deste tipo de infecção. [...] O diagnóstico precoce através da urocultura, método considerado padrão-ouro, e a realização do teste de sensibilidade

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo
Bairro: Manguinhos CEP: 21.041-210
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2598-2863 Fax: (21)2598-2863 E-mail: cep@ensp.fiocruz.br



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE
PÚBLICA SERGIO AROUCA -
ENSP/ FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 1.818.996

antimicrobiana (TSA) para auxiliar na escolha do antimicrobiano para o tratamento, são de grande importância principalmente para as gestantes que possuem opções terapêuticas mais restritas, devido aos riscos de toxicidade ao feto e à crescente ocorrência de resistência bacteriana que ameaça a eficácia terapêutica. Vale ressaltar ainda a falta de informações consistentes e/ou estudos quanto à segurança do uso de antimicrobianos nesta população, sendo este o provável motivo da falta da uniformização de protocolos sobre o tratamento antimicrobiano de ITU em gestantes*.

A metodologia será desenvolvida em 3 etapas: 1) descrição do perfil de patógenos, susceptibilidade e uso de antimicrobianos de gestantes com ITU; 2) busca sistemática na literatura para identificação dos antimicrobianos de melhor relação risco/benefício; e 3) elaboração do protocolo de teste de sensibilidade antimicrobiana. Os dados serão analisados de modo descritivo.

Tamanho da amostra: 170.

Objetivo da Pesquisa:

Segundo a pesquisadora, os objetivos da pesquisa são:

Objetivo Primário:

Elaborar um protocolo para o teste de sensibilidade aos antimicrobianos direcionado às gestantes com infecção do trato urinário.

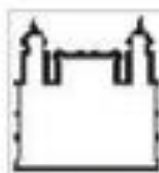
Objetivos Secundários:

1. Descrever os principais patógenos envolvidos com infecções do trato urinário em gestantes atendidas no CSEGSF e Clínica da Família Victor Valla e seu perfil de resistência antimicrobiana; 2. Descrever os medicamentos antimicrobianos prescritos para essa população; 3. Identificar na literatura internacional e nacional os antimicrobianos de melhor relação risco/benefício para gestantes e sua disponibilidade no Brasil; 4. Propor a inclusão de padrões antimicrobianos para o teste de sensibilidade antimicrobiana direcionado às gestantes com base no perfil dos patógenos descritos e utilizando os antimicrobianos com melhor relação risco/benefício.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisadora afirma que a pesquisa *apresenta riscos mínimos relacionados à violação de privacidade e confidencialidade dos dados dos participantes. Estes riscos serão minimizados por

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo
 Bairro: Manguinhos CEP: 21.041-210
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)2598-2863 Fax: (21)2598-2863 E-mail: csp@ensp.fiocruz.br



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE
PÚBLICA SERGIO AROUCA -
ENSP/ FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 1.818.996

meio de procedimentos adotados no protocolo de pesquisa como a não utilização dos nomes das gestantes incluídas no estudo, e as informações coletadas serão mantidas em banco de dados próprio, sob a responsabilidade da pesquisadora responsável e serão utilizados única e exclusivamente para fim de análise desta pesquisa.

Benefícios: Padronização de teste de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA) direcionado para as gestantes, a fim de garantir maior especificidade nos resultados laboratoriais, auxiliando também a prescrição racional de antibióticos nesta população*.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O protocolo de pesquisa apresenta todos os elementos necessários e adequados à apreciação ética.

O projeto, tem relevância clínica e epidemiológica, está muito bem estruturado, com referencial teórico e considerações metodológicas adequadas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentou:

- Projeto de Pesquisa na íntegra;
- Solicitação de dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido cuja acatada pelo CEP/INI;
- Parecer consubstanciado, aprovado, pelo CEP/INI;
- Folha de Rosto gerada pela Plataforma Brasil assinada pela pesquisadora responsável e pela responsável pela instituição proponente;
- Termo de anuência do CSEGF, instituição coparticipantes, adequado;
- Termo de Compromisso e Responsabilidade pela confidencialidade dos dados assinado pela pesquisadora responsável.

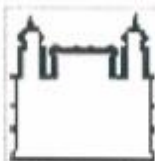
Recomendações:

Ver item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto adequadamente apresentado com justificativa para a dispensa do TCLE adequada, aprovada pelo CEP/INI.

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo
 Bairro: Manguinhos CEP: 21.041-210
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)2598-2863 Fax: (21)2598-2863 E-mail: cep@ensp.fiocruz.br



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE
PÚBLICA SERGIO AROUCA -
ENSP/ FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 1.818.996

Considerações Finais a critério do CEP:

* Qualquer necessidade de modificação no curso do projeto deverá ser submetida à apreciação do CEP, como emenda. Deve-se aguardar parecer favorável do CEP antes de efetuar a modificação.

* Justificar fundamentadamente, caso haja necessidade de interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_754647.pdf	15/08/2016 15:29:15		Aceito
Declaração de Pesquisadores	TermoCompromisoGuaraldo.pdf	15/08/2016 15:28:05	Lusiele Guaraldo	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia.pdf	15/08/2016 15:27:39	Lusiele Guaraldo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DispensaTCLE.pdf	15/08/2016 15:25:12	Lusiele Guaraldo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	GuaraldoSalesprojetoMestradoProfissional.doc	15/08/2016 15:19:58	Lusiele Guaraldo	Aceito
Folha de Rosto	FR_Raquel_Andrade.pdf	15/08/2016 15:19:23	Lusiele Guaraldo	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 09 de Novembro de 2016

P/ Liara Wernersbach Pinto

Assinado por:

**Carla Lourenço Tavares de Andrade
(Coordenador)**

LIARA WERNERSBACH PINTO
Pesquisadora Associada
CLAVES/ENSP/FIOCRUZ
SLAPE: 0163037-7

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.041-210

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2598-2863

Fax: (21)2598-2863

E-mail: cep@ensp.fiocruz.br

ANEXO 3

DEFINIÇÕES DAS CATEGORIAS DA <i>FOOD AND DRUG ADMINISTRATION</i> PARA A PRESCRIÇÃO DE MEDICAMENTOS DURANTE A GRAVIDEZ
<p>Categoria A</p> <p>Estudos adequados e bem controlados não demonstraram um risco para o feto no primeiro trimestre da gravidez (e não há evidência de risco em trimestres posteriores).</p>
<p>Categoria B</p> <p>Estudos de reprodução animal não demonstraram um risco para o feto e não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas.</p>
<p>Categoria C</p> <p>Estudos de reprodução animal mostraram um efeito adverso sobre o feto e não há estudos adequados e bem controlados em seres humanos, mas os benefícios potenciais podem justificar o uso da droga em mulheres grávidas, apesar dos riscos potenciais.</p>
<p>Categoria D</p> <p>Existem provas positivas de risco fetal humano com base em dados de reações adversas provenientes de experiências de investigação ou de comercialização ou estudos em seres humanos, mas os potenciais benefícios podem justificar o uso da droga em mulheres grávidas, apesar dos riscos potenciais.</p>
<p>Categoria X</p> <p>Estudos em animais ou humanos demonstraram anormalidades fetais e / ou há evidência positiva de risco fetal humano com base em dados de reações adversas de experiência em pesquisa ou comercialização e os riscos envolvidos no uso da droga em mulheres grávidas superam claramente os potenciais benefícios.</p>

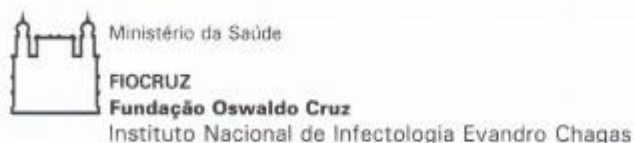
Fonte: Categoria de Medicamentos da FDA.

ANEXO 4

DEFINIÇÕES DAS CATEGORIAS DA <i>AUSTRALIAN DRUG EVALUATION COMMITTEE</i> PARA A PRESCRIÇÃO DE MEDICAMENTOS DURANTE A GRAVIDEZ
<p>Categoria A</p> <p>Medicamentos que tenham sido tomados por um grande número de mulheres grávidas e mulheres em idade fértil, sem qualquer aumento comprovado na frequência de malformações ou outros efeitos nocivos diretos ou indiretos sobre o feto ter sido observado.</p>
<p>Categoria B1</p> <p>As drogas que foram tomadas por apenas um número limitado de mulheres grávidas e em idade fértil, sem um aumento na frequência de malformação ou outros efeitos nocivos diretos ou indiretos sobre o feto humano ter sido observado. Estudos em animais não mostraram evidências de aumento da ocorrência de lesões fetais.</p>
<p>Categoria B2</p> <p>As drogas que foram tomadas por apenas um número limitado de mulheres grávidas e em idade fértil, sem um aumento na frequência de malformação ou outros efeitos nocivos diretos ou indiretos sobre o feto humano ter sido observado. Estudos em animais são inadequados ou podem estar faltando, mas os dados disponíveis não mostram evidência de aumento da ocorrência de dano fetal.</p>
<p>Categoria B3</p> <p>As drogas que foram tomadas por apenas um número limitado de mulheres grávidas e em idade fértil, sem um aumento na frequência de malformação ou outros efeitos nocivos diretos ou indiretos sobre o feto humano ter sido observado. Estudos em animais mostraram evidências de uma maior ocorrência de lesões fetais, cuja importância é considerada incerta em seres humanos.</p>
<p>Categoria C</p> <p>Medicamentos que, devido aos seus efeitos farmacológicos, causaram ou podem ser suspeitos de causarem efeitos nocivos para o feto ou o recém-nascido humano sem provocar malformações. Estes efeitos podem ser reversíveis. Os textos de acompanhamento devem ser consultados para mais pormenores.</p>
<p>Categoria D</p> <p>As drogas que causaram, são suspeitas de ter causado ou pode ser esperado causar, um aumento da incidência de malformações fetais humanas ou danos irreversíveis. Estes fármacos podem também ter efeitos farmacológicos adversos. Os textos de acompanhamento devem ser consultados para mais pormenores.</p>
<p>Categoria X</p> <p>Medicamentos que têm um risco tão elevado de causar danos permanentes ao feto que não devem ser utilizados durante a gravidez ou quando há uma possibilidade de gravidez.</p>

Fonte: Categoria de Medicamentos da ADEC.

ANEXO 5 – Mudança de Título (Justificativa)



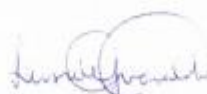
Rio de Janeiro, 13 de setembro de 2017.

Aos Comitês de Ética em Pesquisa- INI e ENSP

Prezados,

Encaminho a V.Sas., emenda ao projeto "Avaliação do perfil de susceptibilidade bacteriana e uso de antimicrobianos em gestantes com infecção do trato urinário: proposta de protocolo de teste de sensibilidade a antimicrobianos direcionado", aprovado no CEP-INI e CEP-ENSP sob os CAAE: 59011716.5.0000.5262 e 59011716.5.3001.5240, em 3/10/2016 e 9/11/2016, respectivamente. Trata-se de projeto de mestrado profissional da aluna Raquel Sales de Andrade, discente do Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica do INI-Fiocruz orientado por mim. A dissertação foi concluída com defesa pública em 01/08/2017. O projeto está em fase de redação do artigo científico. A presente emenda, por sugestão da banca examinadora, tem por objetivo a alteração do título do projeto para "Proposta de seleção de fármacos aplicados ao teste de sensibilidade aos antimicrobianos para gestantes com infecção do trato urinário em âmbito nacional".

Atenciosamente,



Lusiele Guaraldo
Pesquisadora Responsável