



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO  
ESCOLA DE FARMÁCIA



GIOVANNA BARROS TELES

**Avaliação das características laboratoriais das infecções urinárias a partir de uroculturas de mulheres e gestantes usuárias do SUS atendidas no Laboratório Escola de Análises Clínicas (LAPAC /EF/UFOP).**

OURO PRETO, MG

2023

GIOVANNA BARROS TELES

**Avaliação das características laboratoriais das infecções urinárias a partir de uroculturas de mulheres e gestantes usuárias do SUS atendidas no Laboratório Escola de Análises Clínicas (LAPAC /EF/UFOP).**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto, pela disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso (TCC007), como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof. Dra. Isabela Neves de Almeida.

OURO PRETO, MG

2023

## SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

T269a Teles, Giovanna Barros.

Avaliação das características laboratoriais das infecções urinárias a partir de uroculturas de mulheres e gestantes usuárias do SUS atendidas no Laboratório Escola de Análises Clínicas (LAPAC /EF/UFOP)..

[manuscrito] / Giovanna Barros Teles. - 2023.

45 f.: il.: color., tab..

Orientadora: Profa. Dra. Isabela Neves de Almeida.

Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Farmácia. Graduação em Farmácia .

1. Sistema urinário. 2. Infecções urinárias. 3. Testes de Sensibilidade Microbiana. 4. Gestantes. I. Almeida, Isabela Neves de. II. Universidade Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU 616.6

Bibliotecário(a) Responsável: Soraya Fernanda Ferreira e Souza - SIAPE: 1.763.787



## FOLHA DE APROVAÇÃO

**Giovanna Barros Teles**

**Avaliação das características laboratoriais das infecções urinárias a partir de uroculturas de mulheres e gestantes usuárias do SUS atendidas no Laboratório Escola de Análises Clínicas - LAPAC/EF/UFOP**

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Farmacêutico Generalista.

Aprovada em 03 de abril de 2023

### Membros da banca

Dra. - Isabela Neves de Almeida - Orientador(a) Universidade Federal de Ouro Preto  
Dr - Thiago Magalhães Gouvea - Universidade Federal de Ouro Preto  
Dr - Guilherme de Paula Costa - Universidade Federal de Ouro Preto

Isabela Neves de Almeida, orientadora do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 13/04/2023



Documento assinado eletronicamente por **Isabela Neves de Almeida, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 13/04/2023, às 11:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [http://sei.ufop.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0508351** e o código CRC **551C0AA1**.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Universidade Federal de Ouro Preto e a Escola de Farmácia por me proporcionarem um ensino público de qualidade. À minha orientadora, Isabela Neves de Almeida, por todo o conhecimento compartilhado. Aos meus amigos, por todo companheirismo e apoio nesta caminhada. À minha família, por terem me incentivado e me darem suporte durante esta trajetória.

“Ama-se mais o que se conquista com esforço.”

(Benjamin Disraeli)

## Resumo

No contexto das infecções bacterianas, as infecções do trato urinário (ITUs) estão entre as infecções bacterianas mais comuns, atualmente consideradas um problema de saúde significativo que diminui a qualidade de vida dos indivíduos quando afetados. Em torno de 150 milhões de pessoas passam por um quadro de ITU em todo o mundo a cada ano, e embora tanto homens quanto mulheres possam ser infectados, a prevalência é maior em mulheres, entre as quais 50% serão afetadas ao longo de sua vida, e cerca de 20-30% das mulheres acometidas por cistite aguda desenvolvem ITU recorrente. Deste modo, o objetivo deste trabalho foi avaliar as características laboratoriais das infecções urinárias em mulheres, gestantes usuárias do SUS e da comunidade acadêmica da Universidade Federal de Ouro Preto. A partir da realização do exame de urina, identificação da espécie e respectivo perfil de sensibilidade dos microrganismos patogênicos, destaca-se que a maioria das espécies possuem sensibilidade aos fármacos testados, e que nenhuma das espécies apresentou um perfil de multirresistência. Pode-se concluir por meio dos exames realizados no Laboratório de Análises Clínicas (LAPAC) um número significativo de ITUs no município, principalmente associadas à *Escherichia coli*, predominante em mulheres de todas as idades.

Palavras-chave: Infecções urinárias, ITUs, gestantes, SUS, Trato Urinário, uropatógenos, antibiograma.

## **Abstract**

In the context of bacterial infections, urinary tract infections (UTIs) are among the most common bacterial infections, currently considered a significant health problem that decreases the quality of life of individuals when affected. Around 150 million people experience a UTI worldwide each year, and although both men and women can be infected, the prevalence is higher in women, among whom 50% will be affected throughout their lives. , and about 20-30% of women with acute cystitis develop recurrent UTI. Thus, the objective of this study was to evaluate the laboratory characteristics of urinary infections in women, pregnant women using the SUS and the academic community of the Federal University of Ouro Preto. From the performance of the urine test, identification of the species and respective sensitivity profile of the pathogenic microorganisms, it is highlighted that most species are sensitive to the tested drugs, and that none of the species presented a multidrug resistance profile. It can be concluded from the tests carried out at the Clinical Analysis Laboratory (LAPAC) a significant number of UTIs in the city, mainly associated with *Escherichia coli*, predominant in women of all ages.

**Keywords:** Urinary tract infections, UTIs, pregnant women, SUS, Urinary Tract, uropathogens, antibiogram.

## LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

ÁGAR MH - Ágar Mueller Hinton;

AMC – Amoxicilina + Ácido Clavulânico;

AMI – Amicacina;

AMP – Ampicilina;

ATM – Aztreonam;

BrCAST – Comitê Brasileiro de Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos;

CAZ – Ceftazidima;

CEP/CPM/FEP – Cefepima;

CFO – Cefoxitina;

CIP – Ciprofloxacino;

CRO – Ceftriaxona;

EAS – Elementos Anormais e Sedimentoscopia;

ESBL – Beta-lactamases de espectro estendido;

EUCAST - Comitê Europeu de Testes de Susceptibilidade Antimicrobiana;

GEN – Gentamicina;

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana;

IRAS - Infecções relacionadas à assistência a saúde;

ITUs – Infecções do Trato Urinário;

KPC - *Klebsiella pneumoniae* produtoras de carbapenamases;

LAPAC – Laboratório de Análises Clínicas;

NIT – Nitrofurantoína;

NOR – Norfloxacino;

RN – Recém-nascido;

SUS – Sistema Único de Saúde;

SUT – Sulfametoxazol + Trimetoprima;

UFC – Unidades formadoras de colônias;

UPEC – *Escherichia Coli* uropatogênica;

VAN – Vancomicina;

WHO - *World Health Organization*

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### Lista de Figuras

Figura 1: Cocos gram-positivos agrupados em cachos de uvas. Espécie <i>S. aureus</i> (supurações, septicemia). A. Microscopia óptica (1.000x). B. Desenho esquemático do arranjo de células de <i>S. aureus</i> . .....	11
Figura 2: <i>Streptococcus spp.</i> Coloração por Gram (Microscopia óptica 1.000x). .....	12
Figura 3: Teste da catalase. Imagem adaptada das Aulas Práticas de Bacteriologia Humana da Universidade Federal de Goiás.....	12
Figura 4: Distância entre os discos para a realização do antibiograma. ....	16
Figura 5: Previsão de mortalidade anual atribuível a resistência a antibióticos.....	33

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Condições de incubação para placas de teste de sensibilidade.....	16
Tabela 2: Faixa etária da população de estudo. ....	18
Tabela 3: Faixa etária da população de gestantes e uroculturas positivas.....	18
Tabela 4: Avaliação da frequência de uroculturas positivas da população feminina.....	19
Tabela 5: Relação quantitativa das uroculturas positivas com as espécies isoladas. ....	22
Tabela 6: Perfil de sensibilidade de <i>E. coli</i> . ....	25
Tabela 7: Perfil de sensibilidade de <i>Enterobacter sp.</i> ....	25
Tabela 8: Perfil de sensibilidade de <i>Staphylococcus sp.</i> ....	26
Tabela 9: Perfil de sensibilidade de <i>Klebsiella sp.</i> ....	27
Tabela 10: Perfil de sensibilidade de <i>Enterococcus sp.</i> .....	27
Tabela 11: Perfil de sensibilidade de <i>Proteus sp.</i> .....	28
Tabela 12: Perfil de sensibilidade de <i>Morganella sp.</i> ....	29
Tabela 13: Perfil de sensibilidade de <i>Citrobacter sp.</i> .....	30
Tabela 14: Perfil de sensibilidade de <i>Acinetobacter sp.</i> .....	30
Tabela 15: Perfil de sensibilidade de <i>Serratia sp.</i> ....	31

## Sumário

<b>1. Introdução.....</b>	<b>1</b>
<b>2. Justificativa .....</b>	<b>8</b>
<b>3. Objetivo Geral .....</b>	<b>8</b>
<b>4. Materiais e Métodos .....</b>	<b>8</b>
<b>4.1) Delineamento da população de estudo .....</b>	<b>8</b>
<b>4.2) Coleta de amostras .....</b>	<b>9</b>
<b>4.3) Semeadura e cultivo primário (uroculturas).....</b>	<b>10</b>
<b>4.4) Identificação das espécies .....</b>	<b>11</b>
4.4.1) Identificação de Staphylococcus e Streptococcus .....	11
4.4.2) Identificação de Enterobactérias .....	13
<b>4.5) Perfil de sensibilidade .....</b>	<b>14</b>
<b>4.6) Interpretação dos resultados.....</b>	<b>16</b>
<b>4.7) Coleta dos dados obtidos .....</b>	<b>17</b>
<b>5. Resultados e Discussão.....</b>	<b>18</b>
<b>5.1) Diagnóstico e avaliação da frequência das espécies microbianas isoladas nas uroculturas positivas .....</b>	<b>21</b>
<b>5.2) Antibiograma e perfil de sensibilidade das espécies bacterianas isoladas nas uroculturas positivas de pacientes do sexo feminino.....</b>	<b>24</b>
<b>6. Conclusão .....</b>	<b>33</b>
<b>7. Referências.....</b>	<b>35</b>

## 1. Introdução

No contexto das doenças de etiologia bacterianas, as infecções do trato urinário (ITUs) estão entre as mais frequentes, consideradas um problema de saúde significativo que diminui a qualidade de vida dos indivíduos quando afetados.<sup>1,2,3</sup> Aproximadamente 150 milhões de pessoas passam por um quadro desta infecção em todo o mundo a cada ano e, embora tanto homens quanto mulheres possam ser infectados, a prevalência é maior em mulheres, entre as quais 50% serão afetadas ao longo de sua vida e cerca de 20-30% das mulheres acometidas por cistite aguda desenvolvem ITU recorrente.<sup>1,2,3</sup>

A bacteriúria afeta principalmente mulheres (80% dos casos) e é comum em indivíduos saudáveis.<sup>9,10,11</sup> Alguns fatores contribuem para esta prevalência entre mulheres, onde a questão anatômica por ter um meato uretral mais exposto favorece a entrada de uropatógenos. Outra importante vertente é a relação direta da microbiota habitual, assim como a colonização por microbiota transitória. Dados recentes sugerem que a bexiga normal e saudável nem sempre é estéril, pois as barreiras da mucosa, como o epitélio da bexiga, são repetidamente colonizadas por bactérias, sendo as defesas inatas do organismo essenciais para prevenir a infecção. Falhas na interação desses mecanismos de defesa aumentam a probabilidade da recorrência de ITU. Neste contexto, uma das causas das infecções do Trato Urinário de repetição pode ser a re- inoculação da uretra com bactérias da microbiota habitual do trato gastrointestinal ou do ressurgimento de um reservatório epitelial da bexiga.<sup>1,2,3</sup>

Outro importante fator das interações microbianas com a ocorrência de ITU no sexo feminino refere-se ao papel desempenhado pela microbiota vaginal, fundamental na patogênese.<sup>4</sup> A primeira etapa na patogênese da ITU é a colonização do introito vaginal e peri- uretral pelos uropatógenos infectantes que, em seguida, ascendem através da uretra até a bexiga, podendo acometer também os rins, causando as diversas formas de ITU.<sup>4,5,6,7,8</sup> Por este motivo, alterações na microbiota vaginal, são considerados fatores de riscos, influenciando no sucesso do tratamento, o que torna importante a compreensão do papel desta microbiota para patogênese, prevenção e tratamento dessas infecções.<sup>4</sup>

Neste contexto, para estabelecer um estudo sobre as infecções urinárias em uma população de mulheres é importante realizar uma abordagem teórica inicial sobre os seguintes pontos: fatores de risco, principais patógenos, principais tipos de ITU e no

contexto das mulheres gestantes.

### *Fatores de Risco*

Os fatores de risco para ITUs podem ser de natureza comportamental, anatômica ou genética e podem variar de acordo com a população considerada e a forma de ITU.<sup>9,10,11</sup> Condições transitórias, como gravidez, podem predispor ou aumentar o risco de complicações graves de infecção. Em condições permanentes, como disfunção neurogênica da bexiga devido a lesão da medula espinhal, a natureza evolutiva das necessidades do paciente e intervenções médicas significam que o risco de ITU muda com o tempo.<sup>9,10,11</sup>

Em mulheres, alterações da microbiota vaginal como a redução considerável de lactobacilos ou até mesmo situações onde ocorrem a ausência total destas bactérias tem sido considerada, por alguns autores, como a causa mais comum de infecções do trato urinário. Modificações na microbiota vaginal elevam o risco para uma variedade de doenças urogenitais, incluindo vaginose bacteriana, infecção por HIV e *Neisseria gonorrhoeae*, bem como colonização vaginal por *Escherichia coli*.<sup>4,12,13</sup>

Outro importante fator está associado à exposição indiscriminada a antimicrobianos, visto que o equilíbrio da microbiota vaginal pode sofrer alterações após a terapia para vaginose bacteriana.<sup>4,14,15</sup> Em um estudo recente foi relatado que o uso de antimicrobianos nas semanas anteriores ao episódio de ITU foi associado ao aumento do risco desta patologia.<sup>4</sup> Ressalta-se também que a escolha do antimicrobiano para o tratamento também pode afetar a microbiota vaginal e, esses fatores, destacam as mulheres como um grupo que requer atenção tanto no diagnóstico, como no tratamento e no manejo em geral das ITU.<sup>16</sup>

Em relação aos riscos individuais, há uma variabilidade de fatores como: idade, atividade sexual, história familiar, comorbidades e uma história individual de ITU de repetição.<sup>17</sup> ITUs recorrentes (definidas como três ou mais ITUs durante um período de 12 meses) contribuem para altas taxas de incidência onde 30% das mulheres sofrerão de uma infecção subsequente em 12 meses após a resolução dos sintomas iniciais, mesmo quando tratadas com terapia antibiótica apropriada.<sup>5,17</sup>

### *Principais Patógenos*

As infecções bacterianas do trato urinário podem ser causadas por uma série de organismos que impactam diretamente na variedade de sinais e sintomas que estas infecções podem apresentar clinicamente.<sup>1</sup>

Segundo McLellan & Hunstand (2016), a *Escherichia coli* uropatogênica (UPEC) é um dos principais agentes etiológicos da ITU e se destaca, entre outros fatores, por ser responsável por mais de 80% de todas as infecções adquiridas na comunidade em todo mundo. Por este motivo, são importantes marcadores para o direcionamento das terapias empíricas ou associadas ao antibiograma.<sup>1,2</sup>

No contexto das bactérias Gram-Negativas, outros agentes etiológicos frequentemente estão associados a ocorrência de infecções do Trato Urinário, principalmente bactérias dos gêneros: *Klebsiella*, *Enterobacter* e *Proteus*. Esses microrganismos tornam-se particularmente relevantes durante infecções associadas a cateteres e nas infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS).<sup>1,18</sup>

Nos últimos anos, diversas revisões sistemáticas da literatura avaliaram dados dos diversos tipos de ITUs em todo mundo, correlacionando as bactérias Gram-Positivas de importância clínica e epidemiológica nas ITUs, em que as espécies *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium* são responsáveis por até 17% das infecções urinárias em pacientes cateterizados dentro e fora do ambiente hospitalar.<sup>17,19,20</sup> Esse dado requer bastante atenção, pois em um contexto de frequente emergência de microrganismos multirresistentes, vale ressaltar que mais de 85% de *E. faecium* e 7% dos isolados de *E. faecalis* testados se apresentam resistentes à vancomicina.<sup>20</sup>

Outro importante grupo de bactérias Gram-positivas que nos últimos anos têm sido apontados por trabalhos realizados em diversos países nas ITUs são as espécies pertencentes ao gênero *Staphylococcus*. O *Staphylococcus aureus*, apesar de ser responsável por cerca de 3% das culturas de urina positivas, apresentam bacteriúria com maior probabilidade de progredir para bacteremia do que a bacteriúria causada por outros patógenos.<sup>17,18,20-22</sup> Além disso, o *S. aureus* é uma das principais causas de bacteriúria assintomática e ITU durante a gravidez em muitos países em desenvolvimento.<sup>23</sup>

Recentemente um estudo realizado em hospital quaternário de São Paulo destacou o *Staphylococcus saprophyticus* como terceira espécie bacteriana mais prevalente em pacientes atendidos em pronto atendimento com suspeita de ITU.<sup>24,25</sup>

A relação agente etiológico *versus* hospedeiro nas ITUs é permeada por diversos aspectos, como: fatores de virulência do microrganismo associados a saúde geral do indivíduo ou uma determinada população como, por exemplo, mulheres que são acometidas por estas infecções em grande escala em todo o mundo todos os anos.<sup>17</sup> Ao avaliar essas interações entre as ITUs e os grupos microbianos, é importante ressaltar que as ITUs associadas a comunidade (fora do ambiente hospitalar ou de assistência à saúde) e a cateteres de curto prazo sejam causadas principalmente por infecções monomicrobianas, e a maior parte das ITUs em pacientes cateterizados por longos períodos (acima de 30 dias) podem ser de natureza polimicrobiana.<sup>17</sup>

### *Principais tipos de ITU em mulheres*

#### 1. Bacteriúria assintomática

Definida pela presença de uma ou mais espécies bacterianas em quantidade significativa a partir de parâmetros laboratoriais. A primeira situação considerada significativa é a contagem quantitativa igual ou maior do que 100.000 ( $10^5$ ) unidades formadoras de colônia por mL de urina (UFC/mL) considerando urinas de jato médio após 24-48 horas de incubação em meio de cultura sólido em placa. Outra situação que também determina bacteriúria é a contagem quantitativa maior ou igual a 100 ( $10^2$ ) UFC/mL em amostra coletada em paciente cateterizado, independentemente da presença de piúria, e com a ausência de sinais ou sintomas de ITU.<sup>24</sup>

A bacteriúria assintomática habitualmente é uma condição comum em mulheres saudáveis, afetando cerca de 1% a 5% durante os anos reprodutivos, o que torna recomendável solicitar cultura de urina para pacientes adultos sem sintomas urinários principalmente em dois cenários: mulheres grávidas e antes da realização de procedimentos urológicos invasivos.<sup>24</sup>

#### 2. Cistite não complicada em mulheres

A cistite não complicada é definida como uma infecção vesical aguda de caráter não recorrente que acomete uma mulher saudável, não gestante, e que não apresenta alterações anatômicas ou funcionais do trato urinário.<sup>24,25</sup> Neste contexto, vale ressaltar que a maioria das cistites em mulheres é causada por enterobactérias.

Habitualmente em cistites não complicadas as mulheres apresentam início agudo de

disúria, aumento da frequência urinária, urgência urinária, dor suprapúbica acompanhado ou não de sensibilidade e hematúria. A apresentação clínica nestes casos tem alta sensibilidade e alta especificidade para o diagnóstico de cistite aguda. Em mulheres com um ou mais sintomas de ITU, a probabilidade de infecção é de aproximadamente 50%, destacando que em casos de disúria e frequência sem corrimento vaginal ou irritação, a probabilidade aumenta para mais de 90%.<sup>24,26</sup>

Os aspectos físicos da urina (cor, odor ou transparência) tendem a apresentar alteração e apesar de importantes, não devem ser utilizados como critério isolado para diagnóstico de ITU e principalmente início de terapia antimicrobiana.<sup>24,28</sup> Em pacientes com sinais e sintomas e alterações físicas típicas, a fita reagente urinária aumenta a precisão diagnóstica, porém é imprescindível destacar que um resultado negativo não exclui infecção e pode ser um importante indicador de ITU causadas por microrganismos atípicos como, por exemplo, *Mycobacterium tuberculosis*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma* e *Ureaplasma*.<sup>24,28,29</sup>

O teste considerado padrão-ouro para o diagnóstico de ITU, assim como das cistites não complicadas, é a urocultura positiva e teste de sensibilidade aos antimicrobianos que devem ser realizados principalmente em gestantes, mulheres com suspeita de pielonefrite aguda e em infecção recorrente (devido ao maior risco de resistência bacteriana). A cultura de urina também é recomendada para mulheres que apresentam sintomas atípicos, falhas terapêuticas (definidas como ausência de melhora clínica após 48 horas de tratamento) e recorrência de ITU dentro de quatro semanas após o término do tratamento.<sup>24</sup>

#### *ITU no contexto das mulheres gestantes*

Assim como em mulheres não gestantes, as ITUs em gestantes podem ser assintomáticas ou apresentarem sintomas típicos de cistite. As bacteriúrias assintomáticas devem ser rastreadas pelo menos duas vezes durante a gestação, preferencialmente no início e no terceiro trimestre de gravidez. Em casos de risco aumentado de infecção (por exemplo, *diabetes mellitus*), o clínico deve considerar uma triagem mais frequente. Recomenda-se que os casos de bacteriúria significativa devem ser tratados com antimicrobianos, considerando a segurança e o perfil de suscetibilidade.<sup>24</sup>

Vários aspectos fisiológicos da gestação atuam como fatores predisponentes para ITU especialmente as bacteriúrias assintomáticas, como: progesterona aumentada,

peristaltismo alterado, estase urinária nos ureteres, crescimento uterino, deslocamento da bexiga e aumento do volume de urina residual.<sup>9,30</sup> Durante a gestação, as bacteriúrias assintomáticas podem se tornar sintomáticas e prejudiciais para o feto. As ITUs são um dos tipos mais comuns de infecções que podem ocorrer durante a gestação, correspondendo a cerca de 15% dos eventos infecciosos e, assim como bacteriúrias assintomáticas, cistite e pielonefrite são comumente diagnosticadas em pacientes obstétricas.<sup>9,31</sup>

A prevalência de bacteriúria assintomática na gestação é a mesma que em mulheres não gestantes (2%–10%). A progressão desta infecção para sintomática ocorre em aproximadamente 25% dos pacientes. Este tipo de ITU está associado ao aumento da morbidade perinatal definido por prematuridade e baixo peso ao nascer, assim como casos não tratados estão relacionados à pielonefrite em até 40% das gestações. No entanto, quando devidamente tratadas, essa taxa cai para 3%.<sup>24</sup>

Casos de cistites em gestantes afetam em torno de 2% das gestações e, geralmente, são precedidas por bacteriúrias assintomáticas não tratadas.<sup>24</sup> Como habitualmente o diagnóstico de cistite em gestantes é baseado nos sinais e sintomas e anamnese clínica, a queixa de disúria deve ser valorizada, uma vez que a frequência e urgência urinária podem estar presentes durante a gravidez na ausência de infecção.<sup>24</sup> Porém, a urocultura deve ser coletada preferencialmente antes do uso de antimicrobianos e entre 1 (uma) e 2 (duas) semanas após o final do tratamento, incluindo casos com dúvida diagnóstica ou suspeita de pielonefrite.<sup>24</sup>

Outra importante vertente das ITUs em gestantes é o fato de várias evidências indicarem que estas infecções desempenham um papel importante na pré-eclâmpsia e contribuirão para aumentar a resposta inflamatória sistêmica materna. Além disso, também é considerada como um fator contribuinte em outras complicações na gestação, como: ruptura prematura de membranas, parto prematuro, recém-nascido com baixo peso, restrição de crescimento intrauterino fetal e endometrite pós-parto.<sup>32</sup>

Em países em desenvolvimento o risco de pré-eclâmpsia associada a ocorrência de ITU é maior do que em comparação com países desenvolvidos, o que ocorre devido à melhor qualidade do atendimento pré-natal nos países desenvolvidos, que inclui triagem regular para ITU.<sup>32</sup>

### Tratamento

Os esquemas terapêuticos das ITU necessitam de constante revisão e inovação. Por décadas, alguns antimicrobianos foram prescritos para mulheres com ITUs, grande parte na ausência de resultados fidedignos de urocultura e antibiograma. Esse tratamento empírico é eficaz na resolução dos sintomas agudos, mas claramente falho em eliminar grupos de patógenos e aumentam o risco de ITU de repetição.<sup>1,2</sup> Os antimicrobianos de primeira linha para cistite são fosfomicina trometamol em dose única e nitrofurantoína 100 mg a cada 6 horas por cinco dias. Os medicamentos de segunda linha são cefuroxima ou amoxicilina-clavulanato por sete dias. Durante a gravidez, podem ser utilizadas amoxicilina e outras cefalosporinas, mas com maior chance de falha terapêutica.<sup>24</sup>

Há uma preocupação crescente com o desenvolvimento de resistência bacteriana causada pelo uso não racional de antimicrobianos. O uso empírico de antimicrobianos de amplo espectro para infecções leves contribui para a seleção de cepas cada vez mais resistentes, nas quais se destacam enterobactérias produtoras de Beta-lactamase de espectro estendido (ESBL), mais frequentemente *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. No caso da *Klebsiella pneumoniae* produtoras de carbapenamases (KPC), estas apresentam opções terapêuticas limitadas em casos graves de infecção sistêmica.<sup>24</sup>

Esse aumento de uropatógenos multirresistentes exige seleção terapêutica com base em testes de sensibilidade a partir de culturas bacterianas reais isoladas de amostras de urina de pacientes. Como o ritmo de desenvolvimento de resistência (especialmente entre uropatógenos Gram-Negativos) ultrapassou o ritmo de desenvolvimento de novos antimicrobianos e novas abordagens são necessárias. Além disso, vale ressaltar que os antimicrobianos profiláticos não são muito eficazes na prevenção de ITU.<sup>1</sup>

Diante deste contexto, é importante ressaltar que os exames de urinálise e urocultura de parte dos pacientes atendidos do Sistema Único de Saúde de Ouro Preto são realizados no Laboratório de Análises Clínicas (LAPAC) da Escola de Farmácia, e nesta estrutura são atendidas uma parcela das gestantes monitoradas pelo SUS do município. Portanto, é importante realizar levantamentos de dados para atualizar a situação epidemiológica das ITU em mulheres gestantes e não gestantes em Ouro Preto em uma iniciativa que visa integrar atividade de pesquisa com retorno social à população atendida por uma unidade

da universidade que naturalmente existe como ação de extensão.

## **2. Justificativa**

O presente estudo foi realizado com o intuito de se realizar uma pesquisa integrada entre a rotina laboratorial de uma unidade que pertence a UFOP em caráter extensionista e de ensino. Ao utilizar dados que já são gerados habitualmente para análise de população específica em um importante contexto como do estudo das ITUs, podemos obter dados que podem contribuir com o serviço de saúde municipal, almejando melhorias técnicas no LAPAC e promovendo aos estudantes uma visão ampla e holística do serviço de saúde, principalmente no caso de estudantes de Farmácia, que se trata de um curso multidisciplinar e com diversas áreas de atuação e que podem ser exercidas de maneira integrada.

## **3. Objetivo Geral**

Avaliar as características laboratoriais das infecções urinárias em mulheres, incluindo gestantes usuárias do SUS de Ouro Preto atendidas no Laboratório de Análises Clínicas (LAPAC/EF/UFOP).

### 3.1) Objetivos específicos

- Avaliar a frequência de uroculturas positivas em mulheres e gestantes;
- Identificar as espécies mais frequentes nas uroculturas positivas;
- Avaliar o perfil de susceptibilidade aos fármacos antimicrobianos das espécies isoladas de acordo com o padrão BrCAST.

## **4. Materiais e Métodos**

Foi realizado um estudo sobre a frequência das ITUS, em que foram avaliadas 1976 amostras de urina de pacientes encaminhados ao Laboratório de Análises Clínicas (LAPAC), que são usuários do SUS, durante o período de 04 de outubro de 2021 à 15 de dezembro de 2022. Inicialmente, o projeto passou por um período de análise e foi assinado um termo de consentimento, visto que os pacientes devem ter sua identidade preservada.

### 4.1) Delineamento da população de estudo

O presente estudo avaliou a prevalência de infecções urinárias em mulheres e gestantes

atendidas pelo SUS no Laboratório de Análises Clínicas da Universidade Federal de Ouro Preto. Trata-se de uma amostra de conveniência composta por todos os pacientes que realizaram o exame de urocultura, apresentando resultados positivos, durante o período de outubro de 2021 a dezembro de 2022. Como critério de exclusão, foram excluídas do estudo as amostras de fezes, escarro e sangue e amostras provenientes de pacientes do sexo masculino.

A identificação das espécies presentes nas uroculturas positivas foi realizada conforme o Manual de Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção em Serviços de Saúde (ANVISA, 2004)<sup>33</sup> no Laboratório de Análises Clínicas (LAPAC), no município de Ouro Preto.

O estudo foi aprovado no Comitê de Ética da Universidade Federal de Ouro Preto – CAAE: 57713622.1.0000.5150.

#### 4.2) Coleta de amostras

A coleta da urina foi feita pelo próprio paciente e armazenada em um recipiente estéril adquirido em pela farmácia e/ou oferecido pelo laboratório em questão. Posteriormente, as amostras foram encaminhadas ao laboratório, no qual o procedimento laboratorial foi realizado em, no máximo, 2 (duas) horas. Caso não fosse possível, a amostra de urina foi refrigerada a 4°C até o momento da semeadura, feita em, no máximo, 24 horas. Contudo, para a coleta correta da urina, alguns critérios devem ser considerados de acordo com o Manual de Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção em Serviços de Saúde (ANVISA, 2004)<sup>33</sup>, como:

- Adultos do sexo feminino

A coleta do material de indivíduos do sexo feminino deve ser supervisionada pessoalmente por uma enfermeira ou auxiliar treinada, em que a paciente deve:

1. Remover toda a roupa da cintura para baixo e sentar-se no vaso sanitário;
2. Separar as pernas e afastar os lábios;
3. Realizar a higienização do local utilizando uma gaze embebida em sabão neutro, no sentido de frente para trás;

4. Enxaguar a região com uma gaze umedecida, sempre no sentido de frente para trás;
  5. Continuar a afastar os lábios ao urinar, em que o primeiro jato deverá ser descartado e a coleta deverá ser feita com o jato médio;
  6. Fechar bem o frasco e lavar a parte externa caso haja algum respingo no recipiente de coleta.
- Crianças

Assepsia rigorosa prévia dos genitais com água e sabão neutro, e posterior secagem com gaze estéril. O ideal para a coleta do material é o jato intermediário (jato médio) espontâneo. Bem indicado em crianças que urinam sob comando, usado também em lactentes. Em lactentes em que não se consegue coletar através do jato médio, pode-se usar o saco coletor de urina, porém a troca deve ser realizada de 30 em 30 minutos e, ao trocar o coletor, refazer a assepsia. Em casos especiais (RN, lactentes de baixo peso, resultados repetidamente duvidosos) indicar punção vesical suprapúbica, que deverá ser realizada por médico.

Contudo, o Laboratório de Análises Clínicas (LAPAC) disponibiliza para seus pacientes suas próprias orientações, visto que os critérios disponíveis no Manual de Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção em Serviços de Saúde (ANVISA, 2004) nem sempre são realizados. Desta forma, as orientações sugeridas pelo laboratório estão disponíveis no APÊNDICE I.

#### 4.3) Semeadura e cultivo primário (uroculturas)

Após o recebimento das amostras pelos responsáveis técnicos do laboratório, elas foram encaminhadas para os respectivos setores com uma ordem específica de prioridade, em que o Setor de Microbiologia foi o primeiro a realizar a análise, evitando a contaminação.

O cultivo primário das amostras foi realizado em ágar CLED e EMB e incubado em estufa a uma temperatura de 35-37°C. A leitura das amostras foi realizada em 48-72 horas. Contudo, colônias de levedura obtidas de amostra biológica, só devem ser identificadas, quando estiverem puras, ou seja, sem contaminação bacteriana ou em mistura de espécies.

#### 4.4) Identificação das espécies

Após apresentar uma contagem microbiana significativa durante o cultivo primário (acima de 100 mil unidades formadoras de colônias/mL de urina), as amostras isoladas foram submetidas às provas de identificação para confirmação dos uropatógenos presentes em cada amostra.

##### 4.4.1) Identificação de *Staphylococcus* e *Streptococcus*

A identificação dos *Streptococcus sp.* e *Staphylococcus sp.* é baseada na morfologia que apresentam em meios líquidos. Sendo os *Streptococcus sp.* uma cadeia normalmente longa e os *Staphylococcus sp.* mostrando-se em forma de cocos aos pares, em cachos de uva ou agrupados.<sup>33</sup>

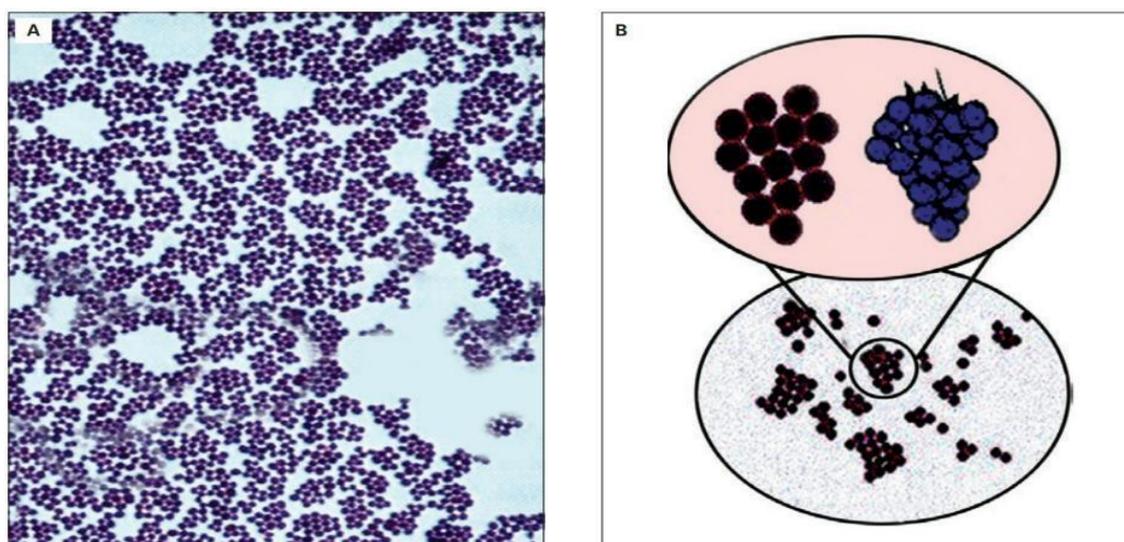


Figura 1: Cocos gram-positivos agrupados em cachos de uvas. Espécie *S. aureus* (supurações, septicemia). A. Microscopia óptica (1.000x). B. Desenho esquemático do arranjo de células de *S. aureus*. Fonte: HÖFLING, José F.; GONÇALVES, Reginaldo B. **Microscopia de luz em microbiologia: morfologia bacteriana e fúngica**. Grupo A, 2008. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788536315966/>. Acesso em: 23 mar. 2023.

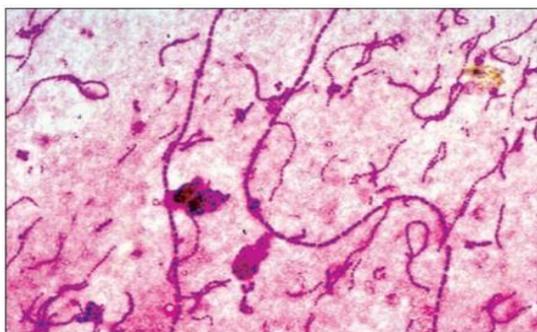


Figura 2: *Streptococcus spp.* Coloração por Gram (Microscopia óptica 1.000x). Fonte: HÖFLING, José F.; GONÇALVES, Reginaldo B. **Microscopia de luz em microbiologia: morfologia bacteriana e fúngica**. Grupo A, 2008. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788536315966/>. Acesso em: 23 mar. 2023.

De acordo com o Manual de Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção em Serviços de Saúde (ANVISA), a identificação presuntiva começa com a inoculação primária em placa de ágar sangue de carneiro que deve ser incubada em 5% de tensão de CO<sub>2</sub> (método da vela ou estufa de CO<sub>2</sub>). As colônias de estafilococos são geralmente maiores, convexas, de coloração variando do branco-porcelana a amarelo, podendo apresentar hemólise ou não. Nota-se que o desenvolvimento da cor amarelada no *Staphylococcus aureus* ocorre somente após incubação prolongada (72 h), à temperatura ambiente. As colônias de estreptococos tendem a ser menores (puntiformes), e com halos de hemólise total ou parcial (beta e alfa hemólise). A diferenciação entre os estreptococos e os estafilococos se dá, seguramente, pela prova da catalase.<sup>33</sup>

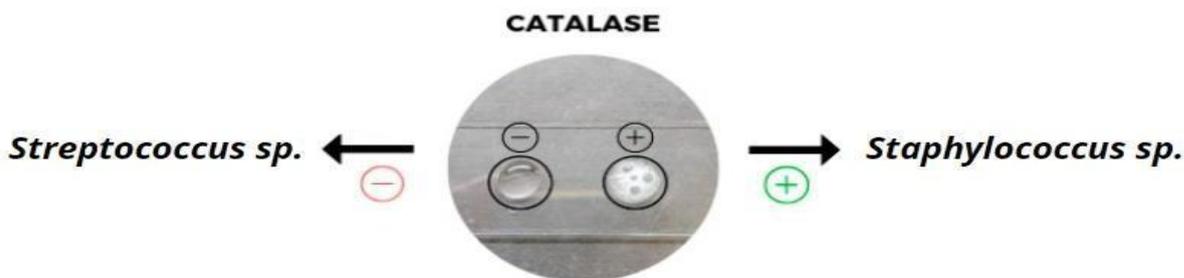


Figura 3: Teste da catalase. Imagem adaptada das Aulas Práticas de Bacteriologia Humana da Universidade Federal de Goiás. Acesso em: 26 de março de 2023. Disponível em: [https://publica.ciar.ufg.br/ebooks/iptsp/bacteriologia\\_humana/artigo\\_1.html](https://publica.ciar.ufg.br/ebooks/iptsp/bacteriologia_humana/artigo_1.html)

Contudo, as demais provas de identificação podem ser realizadas, dentre elas:

- Prova da catalase;
- Prova da DNase;
- Prova do manitol;
- Prova da coagulase;
- Prova da resistência intrínseca à optoquina e bacitracina;
- Prova da bile esculina;
- Prova do crescimento em BHI com 5% de NaCl.

#### 4.4.2) Identificação de Enterobactérias

As enterobactérias são bacilos Gram-negativos, não esporulados, com motilidade variável, oxidase negativos, que crescem em meios básicos (caldo peptona), meios ricos (ágar sangue, ágar chocolate e CLED), meios seletivos (MacConkey, EMB). São anaeróbios facultativos (crescem em aerobiose e anaerobiose), fermentam a glicose com ou sem produção de gás, são catalase positivos, e reduzem nitrato a nitrito.<sup>33</sup>

São divididos através de diferentes provas em 11 principais gêneros, tendo sido descritos nos últimos anos outros 16 gêneros e algumas espécies, mas ainda consideradas de pouca ou nenhuma importância clínica.<sup>33</sup>

Baseado em dados de prevalência e importância clínica, considera-se necessário que os laboratórios de microbiologia utilizem metodologia que permita discriminar com  $\geq 80\%$  de acerto os gêneros e espécies considerados abaixo:

- *Escherichia coli*;
- *Shigella sp*;
- *Salmonella typhi*;
- *Salmonella sp*;
- *Citrobacter freundii*;
- *Proteus mirabilis*;
- *Citrobacter koseri*;
- *Klebsiella pneumoniae*;
- *Klebsiella oxytoca*;
- *Providencia sp*;

- *Serratia sp*;
- *Proteus vulgaris*;
- *Enterobacter aerogenes*;
- *Enterobacter cloacae*;
- *Enterobacter cloacae*;
- *Enterobacter agglomerans*;
- *Yersinia enterocolitica*;
- *Morganella morganii*.

Contudo, nas infecções da comunidade destacam-se:

- *Escherichia coli*;
- *Klebsiella sp*;
- *Proteus sp*;
- *Salmonella sp*;
- *Shigella sp*.

Para a identificação das enterobactérias de importância clínica, destacam-se os métodos:

- Fermentação da glicose;
- Fermentação da lactose;
- Motilidade;
- Utilização de citrato;
- Descarboxilação da lisina;
- Produção de sulfeto de hidrogênio (H<sub>2</sub>S);
- Produção de gás (CO<sub>2</sub>);
- Oxidase;
- Produção de indol;
- Produção de urease;
- Produção de fenilalanina desaminase ou opção triptofanase;
- Produção de gelatinase ou opção DNase.

#### 4.5) Perfil de sensibilidade

De acordo com o manual do BrCAST, o método de disco-difusão é uma das

abordagens mais antigas para realização de testes de sensibilidade aos antimicrobianos e permanece como um dos mais amplamente utilizados na rotina dos laboratórios clínicos. É adequado para testar a maioria dos patógenos bacterianos, incluindo as bactérias fastidiosas mais comuns, é versátil em relação à gama de agentes antimicrobianos que podem ser testados e não requer equipamento especial.<sup>34</sup> Contudo, para a sua correta realização, deve-se:

1. Preparar o ágar MH de acordo com as especificações do fabricante e armazenar as placas preparadas no laboratório à uma temperatura de 4-8 °C, sendo utilizadas dentro do prazo de validade;
2. Usar o método de suspensão direta das colônias em salina para fazer a suspensão de microrganismos de modo a obter densidade equivalente ao padrão de turbidez 0,5 da escala McFarland. Para este procedimento, utiliza-se uma alça estéril ou *swab* de algodão para preparar a suspensão em salina a partir de um crescimento *overnight* em um meio não seletivo. A suspensão deve ser utilizada, de preferência, em até 15min e obrigatoriamente até 60 min após a preparação;
3. Para realizar o inóculo em placa, deve-se mergulhar um *swab* de algodão estéril na suspensão e espalhar o inóculo em três direções sobre toda a superfície;
4. Para a aplicação dos discos antimicrobianos, é necessário que estejam à temperatura ambiente. Deve-se aplicar os discos firmemente na superfície da placa de ágar dentro de 15 minutos da inoculação. O contato dos discos com a superfície do ágar deve ser por completo e não podem ser removidos após a aplicação nas placas, uma vez que a difusão dos agentes antimicrobianos dos discos é muito rápida.
5. O número de discos nas placas deve ser limitado para impedir sobreposição dos halos de inibição e a interferência entre os antimicrobianos. É importante que os diâmetros dos halos sejam medidos corretamente. O número máximo de discos varia de acordo com o microrganismo e a seleção dos discos. Normalmente, o número máximo de discos é de 6 e 12, em placas circulares de 90 a 150 mm, respectivamente.

6. Incubar as placas em até 15 minutos após a aplicação dos discos de acordo com as especificações de cada espécie.

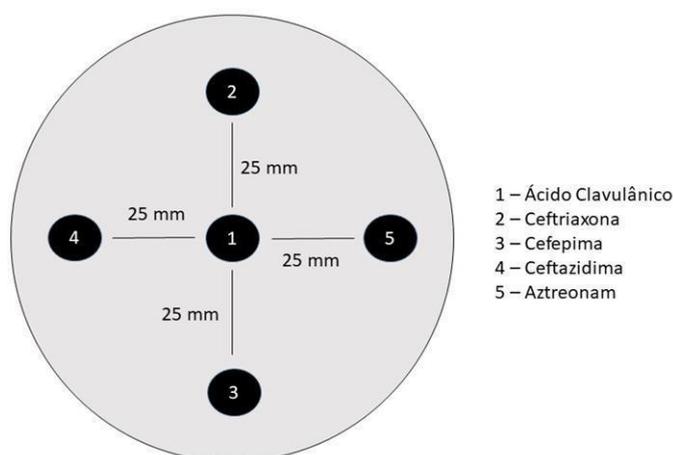


Figura 4: Distância entre os discos para a realização do antibiograma. Adaptado do Procedimento Operacional Padrão do Setor de Microbiologia do LAPAC.

Tabela 1: Condições de incubação para placas de teste de sensibilidade.

<b>Microorganismo</b>	<b>Condições de incubação</b>
<i>Enterobacterales</i>	35±1°C em aerobiose por 18 ± 2h
<i>Pseudomonas sp.</i>	35±1°C em aerobiose por 18 ± 2h
<i>Acinetobacter sp.</i>	35±1°C em aerobiose por 18 ± 2h
<i>Staphylococcus sp.</i>	35±1°C em aerobiose por 18 ± 2h
<i>Enterococcus sp.</i>	35±1°C em aerobiose por 18 ± 2h (24h para glicopeptídeos)
<i>Streptococcus sp.</i>	35±1°C com 4-6% de CO <sub>2</sub> , em ar, por 18 ± 2h

Fonte: Adaptado do Método de disco-difusão BrCAST-EUCAST

#### 4.6) Interpretação dos resultados

Para todos os antimicrobianos, as bordas dos halos foram lidas no ponto de completa inibição de crescimento, visto a olho nu, com a placa posicionada a cerca de 30 cm dos olhos. Como indicação, deve segurar a placa em um ângulo de 45 graus em relação

à bancada de trabalho para facilitar a leitura, quando as bordas dos halos forem difíceis de definir. Os diâmetros dos halos de inibição foram medidos em milímetros com uma régua ou paquímetro calibrados. <sup>34</sup>

A partir do diâmetro do halo de inibição a partir dos discos antimicrobianos, pode-se classificar os uropatógenos em:

S – Sensível;

I – Sensível, aumentando a exposição

R – Resistentes.

A classificação do perfil de sensibilidade das espécies de acordo com os diâmetros dos halos de inibição foi extraída do POP intitulado “POP.ATC.MICRO.004”, adaptado a partir das tabelas do Manual do BrCAST 2021/2022 e estão disponíveis no APÊNDICE II.

#### 4.7) Coleta dos dados obtidos

Após a realização de todos os procedimentos pelos responsáveis técnicos do respectivo setor, os resultados foram registrados em um caderno de registro interno do Laboratório de Análises Clínicas (LAPAC) no Setor de Microbiologia. Neste caderno, ficam armazenados os seguintes dados:

- Número do prontuário do paciente;
- Exame solicitado;
- Sexo;
- Idade;
- Espécie identificada;
- Perfil de sensibilidade (antibiograma).

Sendo assim, para o presente estudo foi utilizado apenas o caderno de registro interno, visto que possuía todos os dados disponíveis para a realização da pesquisa e banco de dados.

## 5. Resultados e Discussão

De acordo com o livro de registro interno do Setor de Microbiologia do LAPAC, foram recebidas e analisadas no período do estudo um total de 1976 amostras de urina, sendo 1445 amostras provenientes de pacientes do sexo feminino e 531 amostras provenientes de pacientes do sexo masculino. Contudo, devido ao critério de exclusão do estudo, as amostras provenientes de pacientes do sexo masculino não foram incluídas neste estudo.

A partir das amostras de urina provenientes de pacientes do sexo feminino, obteve-se um resultado de 255 uroculturas positivas, sendo 75 delas em gestantes, correspondendo a aproximadamente 30% das amostras de uroculturas femininas positivas. As características da população de estudo estão demonstradas na tabela abaixo.

Tabela 2: Faixa etária da população de estudo.

	<b>Amostras</b>	<b>Max-Min idade</b>	<b>Média de idades</b>
<b>População feminina</b>	1445	1-87 anos	39,76
<b>População feminina com uroculturas positivas</b>	255	8-83 anos	44,41

Tabela 3: Faixa etária da população de gestantes e uroculturas positivas.

	<b>Amostras</b>	<b>Max-Min idade</b>	<b>Média de idades</b>
<b>População gestantes</b>	607	13-46 anos	26,63
<b>Gestantes com uroculturas positivas</b>	75	15-41 anos	26,26

Tabela 4: Avaliação da frequência de uroculturas positivas da população feminina atendida no LAPAC no período de outubro de 2021 à dezembro de 2022.

<b>Total amostras = 255</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Porcentagem</b>
<b>População feminina</b>	180	70,59
<b>População gestantes</b>	75	29,41

Dados na literatura indicam que as ITUs em mulheres ocorrem de maneira mais significativa quando comparadas aos homens, em que cerca de 1% a 3% das meninas em idade escolar desenvolvem um quadro de ITU, com aumento acentuado da incidência com o início da atividade sexual. Calcula-se uma incidência anual de 7% em mulheres de todas as idades, atingindo um pico máximo entre 15 e 24 anos de idade e entre mulheres com mais de 65 anos. Estes fatores são frequentemente associados principalmente a fatores fisiológicos, por exemplo, o tamanho da uretra, início da atividade sexual e gravidez; fatores comportamentais, como a higienização e outros fatores, como a reposição hormonal.<sup>35,36</sup>

Estudo de coorte prospectivo realizado por Moore e colaboradores (2008), mulheres pós-menopáusicas com idades entre 55 e 75 anos, através do relato de atividade sexual, exames de cultura e sintomatologia, encontrou também relação entre prática sexual e ITUs em mulheres saudáveis na pós-menopausa (risco cerca de três a quatro vezes maior dois dias após o intercurso sexual, tempo necessário para a ascensão do patógeno, promoção de bacteriúria e resposta inflamatória do hospedeiro). Quanto à etiologia, a identificação do patógeno evidenciou *E. coli* (77%), *Klebsiella* (6%), *Proteus* (6%) e *Enterococos* (4%) como agentes mais frequentes. No entanto, outro estudo caso-controle, com mulheres com 40 a 65 anos de idade, mostrou que a atividade sexual nos últimos dois meses e a ausência de menstruação eram fatores modestamente protetores, mas não significativos estatisticamente.<sup>37,38</sup>

Em outro estudo realizado por Jacociunas & Picoli (2007), os autores relatam que a infecção urinária é uma das infecções mais frequentes entre as gestantes, sendo a terceira intercorrência clínica mais comum na gestação e, em obstetrícia, a ITU é a segunda maior causa de morbidade e um dos principais fatores associados ao abortamento, ao parto prematuro e a infecção ovular. Segundo Duarte e colaboradores (2002), a infecção do trato

urinário representa uma das doenças infecciosas mais comuns durante a gestação, com frequência variando de 5% a 10%.<sup>38,39</sup>

Durante a gravidez, há uma série de alterações fisiológicas e anatômicas que ocorrem no trato urinário e que facilitam o desenvolvimento de infecções urinárias sintomáticas. Dentre eles, as alterações fisiológicas e anatômicas que ocorrem no trato urinário durante o período gestacional que facilitam o desenvolvimento das infecções urinárias sintomáticas, nos quais podem ser observados: dilatação do trato urinário e aumento do tamanho uterino que, ao ocupar mais espaço, pode obstruir parcialmente o ureter e criar condições de parada do fluxo urinário, favorecendo o crescimento bacteriano e a instalação da infecção. Sabe-se ainda que a redução da capacidade renal de concentrar a urina durante a gravidez reduz a atividade antibacteriana deste fluido, passando a excretar quantidades menores de potássio e maiores de glicose e aminoácidos, além de produtos de degradação hormonal, fornecendo um meio apropriado para a proliferação bacteriana. Neste período, observa-se também que a urina da grávida apresenta pH mais alcalino, situação favorável ao crescimento das bactérias presentes no trato urinário. Adicionalmente, também ocorrem alterações imunológicas sendo um período de diminuição da imunidade celular, fazendo com que a gestante seja mais suscetível às infecções e à disseminação bacteriana sistêmica.<sup>38</sup>

Contudo, a infecção urinária é ainda mais preocupante quando é assintomática, pois justamente por passar despercebida, pode levar ao parto prematuro e hospitalização da gestante. A bacteriúria assintomática no início da gravidez, é também um risco para uma subsequente pielonefrite, e por isso, gestantes devem ser acompanhadas principalmente durante o primeiro trimestre de gravidez, realizando urocultura. Caso possuam bacteriúria, devem ser tratadas a fim de diminuir o risco de pielonefrite aguda e prematuridade. Sendo assim, para toda gestante, deve-se sempre solicitar de três em três meses exame de urina rotina (ou exame sumário de urina) e urocultura. Eles são capazes de evidenciar a presença de bactérias na urina e também outros sinais que ajudam a fazer o diagnóstico (perda de proteína, sangue ou células inflamatórias na urina). Com esses cuidados, procuram-se descobrir as infecções urinárias assintomáticas e tratá-las precocemente.<sup>38,39</sup>

O tratamento da bacteriúria assintomática geralmente está baseado no resultado da cultura e do antibiograma, já que a paciente não apresenta sintomatologia. A única

indicação absoluta de tratamento de bacteriúria assintomática é a gravidez, devido ao risco da bacteriúria predispor à pielonefrite e necrose papilar.<sup>38,40</sup>

Porém, como fator agravante, é justamente no período gestacional que a terapia antimicrobiana e as possibilidades profiláticas são mais restritas, devido à toxicidade das drogas para o feto. Considerando a frequência de infecções do trato urinário na gestação e suas complicações, tanto maternas quanto fetais, o início do tratamento pode exigir urgência, sem tempo para confirmação por cultura e antibiograma. A escolha do antibiótico deve levar em conta o perfil de suscetibilidade dos principais agentes envolvidos, tendo em vista o arsenal terapêutico já restrito nesse período em razão da toxicidade fetal de algumas drogas.<sup>38,41</sup>

Sendo assim, os dados obtidos no estudo correspondem aos dados da literatura, visto que cerca de 70% das uroculturas positivas foram provenientes de pacientes do sexo feminino, em que aproximadamente 30% das uroculturas positivas se tratavam de mulheres em período gestacional, com uma média de idade de 26 anos, podendo ser relacionadas ao início da atividade sexual e gravidez. Além disso, ao analisarmos as uroculturas positivas como um todo, a média das idades (44 anos) corresponde ao período menopáusico e pós-menopausa, também relacionados com a atividade sexual.

#### 5.1) Diagnóstico e avaliação da frequência das espécies microbianas isoladas nas uroculturas positivas

Ao se avaliar as outras espécies presentes nas amostras de uroculturas positivas, o diagnóstico de ITUs é realizado por meio do exame EAS (Elementos Anormais e Sedimentoscopia), que é composto pelos exames físico, químico e microscópico. O exame físico avalia cor, aspecto e depósito e a análise química é realizada através da fita reativa por comparação com a sua escala de cores, fazendo uma avaliação qualitativa, podendo qualificar a densidade, pH, proteína, glicose, corpos cetônicos, bilirrubina, urobilinogênio, sangue, nitrito e esterase leucocitária. Após a avaliação da urina pelas tiras reagentes é feita a centrifugação da amostra para a realização do exame microscópico. A partir do sedimento urinário, faz-se a contagem de hemácias, leucócitos, células tubulares, células epiteliais, cilindros, filamentos de muco e cristais.<sup>42</sup>

Como método confirmatório, considerado padrão-ouro, realiza-se a urocultura, fazendo uma avaliação quantitativa do crescimento bacteriano a partir da urina de jato

médio, idealmente. Essa confirmação é dada a partir da contagem igual ou superior a 100.000 UFC/mL de urina e a espécie é identificada conforme sua respectiva prova de identificação. Uma vez identificada a espécie, o antibiograma é realizado com o objetivo de se avaliar o perfil de sensibilidade, auxiliando na administração de um esquema terapêutico adequado.<sup>42</sup>

Habitualmente os patógenos causadores de infecção do trato urinário são as bactérias, e entre as principais estão *Escherichia coli* (> 85% ITU comunitárias e 50% ITU hospitalares), *Staphylococcus saprophyticus*, *Proteus sp*, *Klebsiella sp*, *Pseudomonas sp*, *Serratia sp*, *Enterobacter sp* e *Enterococcus sp*.<sup>38</sup>

De acordo com as 255 uroculturas positivas provenientes de pacientes do sexo feminino e os respectivos testes de identificação realizados, foram identificados os seguintes gêneros de espécies causadoras de ITUs:

Tabela 5: Relação quantitativa das uroculturas positivas com as espécies isoladas.

<b>Espécies</b>	<b>Quantidade de amostras</b>	<b>Porcentagem</b>
<i>Escherichia coli</i>	146	57,25
<i>Enterobacter sp.</i>	30	11,76
<i>Staphylococcus sp.</i>	24	9,41
<i>Klebsiella sp.</i>	20	7,84
<i>Streptococcus sp.</i>	19	7,45
<i>Enterococcus sp.</i>	7	2,74
<i>Proteus sp.</i>	6	2,35
<i>Morganella sp.</i>	2	0,78
<i>Citrobacter sp.</i>	2	0,78
<i>Pseudomonas sp.</i>	1	0,39
<i>Acinetobacter sp.</i>	1	0,39

<i>Serratia sp.</i>	1	0,39
<i>Candida sp.</i>	1	0,39

Com base na análise dos resultados obtidos, as enterobactérias foram as bactérias de maior frequência na identificação das infecções do trato urinário. Conforme o Manual de Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção em Serviços de Saúde (ANVISA, 2004), os principais gêneros (cerca de 99% dos isolamentos de enterobactérias de importância clínica), são: *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Proteus sp.*, *Providencia sp.*, *Morganella sp.*, *Citrobacter sp.*, *Salmonella sp.*, *Shigella sp.*, *Serratia sp.*<sup>33</sup>

No caso do estudo realizado, as enterobactérias estiveram presentes em 208 amostras de uroculturas positivas, correspondendo a cerca de 81% dos casos. Dentre as enterobactérias, a espécie *E. coli* é a principal causadora de ITUs durante o período de análise do estudo, estando presente em aproximadamente 57% das amostras de uroculturas positivas.

Os fatores precipitantes são referentes à elevação da colonização vaginal e uretral pela bactéria *E. Coli*, o sexo feminino, histórico de ITU anterior, vida sexual ativa (associada ao uso de preservativos, diafragma e espermicidas, múltiplos parceiros e frequência elevada de relação sexual), quadros de infecção vaginal, obstruções do trato urinário e desordens metabólicas como diabetes e obesidade, além de anormalidades anatômicas.<sup>43</sup>

Segundo Haddad e Fernandes (2019), as mulheres possuem fatores de risco adicionais como a distância mais curta entre a uretra e o ânus, o que predispõe que patógenos provenientes da flora intestinal colonizarem a vagina e a uretra. Nos casos de mulheres no período pós- menopausa, a diminuição do estrogênio e dos lactobacilos vaginais contribuem para a ocorrência de ITU.<sup>36,44</sup>

Esta espécie está principalmente relacionada a uma contaminação de origem fecal, sendo assim, indivíduos do sexo feminino se encontram mais susceptíveis à infecção, devido aos fatores anteriormente citados. Além disso, há também os fatores de virulência do microrganismo, em que o microrganismo em questão possui uma facilidade em invadir

as células do hospedeiro facilmente, devido a presença de adesinas, sendo o seu principal fator de virulência.<sup>45</sup>

Adicionalmente, no caso de gestantes, o hiperestrogenismo gestacional contribui para a adesão de certas cepas de *Escherichia coli*, portadoras de adesinas tipo 1, às células uroepiteliais, ficando mais suscetíveis às ITUs.<sup>38</sup>

Contudo, as enterobactérias de maneira geral são as principais responsáveis pela colonização e infecção do Trato Urinário, visto que, como o próprio nome diz, colonizam o trato gastrointestinal e, pela proximidade anatômica da região final do reto e o início da uretra, podem chegar rapidamente à bexiga.

Já em relação ao gênero *Cândida*, este é dado como principal responsável por infecções associadas a fungemias hospitalares, principalmente em setores críticos, como as unidades de terapia intensiva (UTIs), apresentando taxas significativas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, particularmente em pacientes com imunodeficiências congênitas ou adquiridas.<sup>46</sup> Neste estudo, obteve-se apenas 1 (uma) amostra positiva de *Candida sp.*, o que pode ser associado ao ambiente em que o estudo foi realizado, visto que não se trata de um ambiente hospitalar.

## 5.2) Antibiograma e perfil de sensibilidade das espécies bacterianas isoladas nas uroculturas positivas de pacientes do sexo feminino

De acordo com os gêneros identificados, não foi possível a realização do antibiograma para todas as espécies devido às limitações técnicas e as atuais normas e técnicas do Comitê BrCAST.<sup>34</sup> Sendo assim, os gêneros *Streptococcus sp* não tiveram os testes de antibiograma realizados devido a atual estruturação do LAPAC e *Candida sp* por não haver padronização nacional para teste de antibiograma por disco difusão validados pela ANVISA e os comitês BrCAST/Eucast para leveduras.

Para as demais espécies, o perfil de sensibilidade foi avaliado por meio dos discos de difusão em ágar e obteve-se o seguinte resultado a partir do diâmetro dos halos de inibição:

Tabela 6: Perfil de sensibilidade de *E. coli*.

<i>E. coli</i> (146 amostras)				
Fármacos	Quantidade de amostras testadas	Quantidade de amostras sensíveis	Quantidade de amostras resistentes	Quantidade de amostras dose-dependentes
AMP	145	94	51	0
AMC	142	133	9	0
CRO	146	140	6	0
CIP	146	121	22	3
NOR	125	103	22	0
AMI	143	143	0	0
GEN	144	141	3	0
SUT	144	106	38	0
CAZ	72	70	2	0
CEP	69	66	3	0
ATM	68	64	4	0
NIT	62	60	2	0

Tabela 6: AMP – Amoxicilina; AMC – Ampicilina; CRO – Ceftriaxona; CIP – Ciprofloxacino; NOR – Norfloxacino; AMI – Amicacina; GEN – Gentamicina; SUT – Sulfametoxazol + Trimetoprima; CAZ – Cefazidima; CEP – Cefepima; ATM – Aztreonam; NIT – Nitrofurantoína

Tabela 7: Perfil de sensibilidade de *Enterobacter sp.*

<i>Enterobacter sp.</i> (30 amostras)				
Fármacos	Quantidade de amostras testadas	Quantidade de amostras sensíveis	Quantidade de amostras resistentes	Quantidade de amostras dose-dependentes

<b>AMP</b>	30	10	20	0
<b>AMC</b>	30	25	5	0
<b>CRO</b>	30	29	1	0
<b>CIP</b>	30	11	19	0
<b>NOR</b>	24	7	17	0
<b>AMI</b>	30	30	0	0
<b>GEN</b>	30	28	2	0
<b>SUT</b>	30	16	14	0
<b>CAZ</b>	5	5	1	0
<b>CEP</b>	5	5	1	0
<b>ATM</b>	5	5	1	0
<b>NIT</b>	5	4	1	0

Tabela 7: AMP – Amoxicilina; AMC – Ampicilina; CRO – Ceftriaxona; CIP – Ciprofloxacino; NOR – Norfloxacino; AMI – Amicacina; GEN – Gentamicina; SUT – Sulfametoxazol + Trimetoprima; CAZ – Ceftazidima; CEP – Cefepima; ATM – Aztreonam; NIT – Nitrofurantoína

Tabela 8: Perfil de sensibilidade de *Staphylococcus sp.*

<b>Staphylococcus sp. (24 amostras)</b>				
<b>Fármacos</b>	Quantidade de amostras testadas	Quantidade de amostras sensíveis	Quantidade de amostras resistentes	Quantidade de amostras dose-dependentes
<b>CIP</b>	15	13	2	0
<b>GEN</b>	24	23	1	0
<b>SUT</b>	24	16	8	0
<b>NIT</b>	2	2	0	0
<b>CFO</b>	21	21	0	0

Tabela 8: CIP – Ciprofloxacino; GEN – Gentamicina; SUT – Sulfametoxazol + Trimetoprima; NIT – Nitrofurantoína; CFO – Cefoxitina.

Tabela 9: Perfil de sensibilidade de *Klebsiella sp.*

<i>Klebsiella sp. (20 amostras)</i>				
<b>Fármacos</b>	Quantidade de amostras testadas	Quantidade de amostras sensíveis	Quantidade de amostras resistentes	Quantidade de amostras dose-dependentes
<b>AMP</b>	18	5	13	0
<b>AMC</b>	20	17	3	0
<b>CRO</b>	20	29	1	0
<b>CIP</b>	20	13	7	0
<b>NOR</b>	17	10	7	0
<b>AMI</b>	20	19	1	0
<b>GEN</b>	20	18	2	0
<b>SUT</b>	20	17	3	0
<b>CAZ</b>	12	12	0	0
<b>CEP</b>	12	12	0	0
<b>ATM</b>	12	12	0	0
<b>NIT</b>	10	9	1	0

Tabela 9: AMP – Amoxicilina; AMC – Ampicilina; CRO – Ceftriaxona; CIP – Ciprofloxacino; NOR – Norfloxacino; AMI – Amicacina; GEN – Gentamicina; SUT – Sulfametoxazol + Trimetoprima; CAZ – Ceftazidima; CEP – Cefepima; ATM – Aztreonam; NIT – Nitrofurantoína.

Tabela 10: Perfil de sensibilidade de *Enterococcus sp.*

<i>Enterococcus sp. (7 amostras)</i>				
<b>Fármacos</b>	Quantidade de amostras testadas	Quantidade de amostras sensíveis	Quantidade de amostras resistentes	Quantidade de amostras dose-dependentes

<b>AMP</b>	7	7	0	0
<b>AMC</b>	1	1	0	0
<b>CRO</b>	1	1	0	0
<b>CIP</b>	7	5	2	0
<b>NOR</b>	4	4	0	0
<b>AMI</b>	1	1	0	0
<b>GEN</b>	1	1	0	0
<b>SUT</b>	1	0	1	0
<b>NIT</b>	4	4	0	0
<b>VAN</b>	6	6	0	0

Tabela 10: AMP – Amoxicilina; AMC – Ampicilina; CRO – Ceftriaxona; CIP – Ciprofloxacino; NOR – Norfloxacino; AMI – Amicacina; GEN – Gentamicina; SUT – Sulfametoxazol + Trimetoprima; NIT – Nitrofurantoína; VAN – Vancomicina.

Tabela 11: Perfil de sensibilidade de *Proteus sp.*

<b>Proteus sp. (6 amostras)</b>				
<b>Fármacos</b>	Quantidade de amostras testadas	Quantidade de amostras sensíveis	Quantidade de amostras resistentes	Quantidade de amostras dose-dependentes
<b>AMP</b>	6	2	4	0
<b>AMC</b>	6	5	1	0
<b>CRO</b>	6	5	1	0
<b>CIP</b>	6	5	1	0
<b>NOR</b>	6	5	1	0
<b>AMI</b>	6	6	0	0

<b>GEN</b>	6	6	0	0
<b>SUT</b>	6	2	4	0
<b>CAZ</b>	5	4	1	0
<b>CEP</b>	4	4	0	0
<b>ATM</b>	5	4	1	0
<b>NIT</b>	5	2	3	0

Tabela 11: AMP – Amoxicilina; AMC – Ampicilina; CRO – Ceftriaxona; CIP – Ciprofloxacino; NOR – Norfloxacino; AMI – Amicacina; GEN – Gentamicina; SUT – Sulfametoxazol + Trimetoprima; CAZ – Ceftazidima; CEP – Cefepima; ATM – Aztreonam; NIT – Nitrofurantoína

Tabela 12: Perfil de sensibilidade de *Morganella sp.*

<b>Morganella sp. (2 amostras)</b>				
<b>Fármacos</b>	Quantidade de amostras testadas	Quantidade de amostras sensíveis	Quantidade de amostras resistentes	Quantidade de amostras dose-dependentes
<b>AMP</b>	2	1	1	0
<b>AMC</b>	2	2	0	0
<b>CRO</b>	2	2	0	0
<b>CIP</b>	2	0	2	0
<b>NOR</b>	1	0	1	0
<b>AMI</b>	1	1	0	0
<b>GEN</b>	1	1	0	0
<b>SUT</b>	2	0	2	0
<b>CAZ</b>	1	0	1	0

<b>CEP</b>	1	0	1	0
<b>ATM</b>	1	0	1	0
<b>NIT</b>	1	1	0	0

Tabela 12: AMP – Amoxicilina; AMC – Ampicilina; CRO – Ceftriaxona; CIP – Ciprofloxacino; NOR – Norfloxacino; AMI – Amicacina; GEN – Gentamicina; SUT – Sulfametoxazol + Trimetoprima; CAZ – Ceftazidima; CEP – Cefepima; ATM – Aztreonam; NIT - Nitrofurantoína

Tabela 13: Perfil de sensibilidade de *Citrobacter sp.*

<i>Citrobacter sp. (2 amostras)</i>				
<b>Fármacos</b>	Quantidade de amostras testadas	Quantidade de amostras sensíveis	Quantidade de amostras resistentes	Quantidade de amostras dose-dependentes
<b>AMP</b>	2	0	2	0
<b>AMC</b>	2	1	1	0
<b>CRO</b>	2	2	0	0
<b>CIP</b>	2	0	1	1
<b>NOR</b>	2	1	1	0
<b>AMI</b>	2	2	0	0
<b>GEN</b>	2	2	0	0
<b>SUT</b>	2	1	1	0

Tabela 13: AMP – Amoxicilina; AMC – Ampicilina; CRO – Ceftriaxona; CIP – Ciprofloxacino; NOR – Norfloxacino; AMI – Amicacina; GEN – Gentamicina; SUT – Sulfametoxazol + Trimetoprima; CAZ – Ceftazidima; CEP – Cefepima; ATM – Aztreonam; NIT - Nitrofurantoína

Tabela 14: Perfil de sensibilidade de *Acinetobacter sp.*

<i>Acinetobacter sp. (1 amostra)</i>				
--------------------------------------	--	--	--	--

<b>Fármacos</b>	Quantidade de amostras testadas	Quantidade de amostras sensíveis	Quantidade de amostras resistentes	Quantidade de amostras dose-dependentes
<b>CIP</b>	1	0	1	0
<b>AMI</b>	1	0	1	0
<b>GEN</b>	1	0	1	0
<b>SUT</b>	1	0	1	0

Tabela 14: CIP – Ciprofloxacino; AMI – Amicacina; GEN – Gentamicina; SUT – Sulfametoxazol + Trimetoprima.

Tabela 15: Perfil de sensibilidade de *Serratia sp.*

<b><i>Serratia sp. (1 amostra)</i></b>				
<b>Fármacos</b>	Quantidade de amostras testadas	Quantidade de amostras sensíveis	Quantidade de amostras resistentes	Quantidade de amostras dose-dependentes
<b>AMP</b>	1	1	0	0
<b>AMC</b>	1	1	0	0
<b>CRO</b>	1	1	0	0
<b>CIP</b>	1	1	0	0
<b>NOR</b>	1	1	0	0
<b>AMI</b>	1	1	0	0
<b>GEN</b>	1	1	0	0
<b>SUT</b>	1	0	1	0

Tabela 15: AMP – Amoxicilina; AMC – Ampicilina; CRO – Ceftriaxona; CIP – Ciprofloxacino; NOR – Norfloxacino; AMI – Amicacina; GEN – Gentamicina; SUT – Sulfametoxazol + Trimetoprima.

Ao se avaliar o perfil de sensibilidade dos microrganismos patogênicos, destaca-se que a maioria das espécies possuem sensibilidade aos fármacos testados, em que

nenhuma das espécies apresentou um perfil de multirresistência, como são os casos das beta-lactamases de espectro estendido (ESBL) e *Klebsiella Pneumoniae* Carbapenemase (KPC), por exemplo. <sup>47</sup>

Dentre os resultados obtidos, as Enterobactérias, de maneira geral, apresentaram um maior perfil de resistência, sendo resistentes principalmente para o AMP (91 amostras), seguidas de SUT (63 amostras), CIP (52 amostras) e NOR (49 amostras), respectivamente. Ao se avaliar o perfil de resistência *versus* a quantidade de amostras testadas, a espécie mais frequente associada às ITUs, *E. coli*, apresentou índices de 35% resistentes ao AMP, 26% ao SUT, 17% ao NOR e 15% ao CIP, respectivamente.

O perfil de resistência aos fármacos antimicrobianos pode ser explicado por uma série de fatores que partem desde o microrganismo em questão, até o diagnóstico e a dispensação incorreta da terapia medicamentosa, o comportamento do indivíduo e a automedicação/interrupção da terapia medicamentosa. Hoje, o fenômeno designado de “superbactérias” costuma ser um dos principais assuntos debatidos em diversos países desenvolvidos ou em desenvolvimento. <sup>48</sup>

Segundo a *World Health Organization* (WHO) *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* e *Treponema pallidum*, são exemplos notórios de bactérias que vêm apresentando resistência aos antimicrobianos. Como a maioria destes microrganismos proliferam-se rapidamente, associados ao uso indevido ou excessivo destes medicamentos pela população, a cada dia se tornam mais rápidos e oportunos no desenvolvimento de resistência aos mesmos. <sup>48</sup>

Dados da literatura apontam que as ITUs respondem por cerca de 10% a 25% do total de antibióticos prescritos. Tais medicamentos continuam sendo importantes para o tratamento e prevenção dessas infecções. Entretanto, seu uso excessivo e indevido contribui para os índices crescentes e preocupantes de uropatógenos multirresistentes. <sup>49</sup>

O Centro Europeu para Controle e Prevenção de Doenças estima um custo anual de 1,5 bilhão de dólares com a saúde e perda de produtividade consequentes à resistência bacteriana aos antibióticos, com hospitalizações mais longas e aumento da mortalidade. Há, portanto, um interesse crescente na comunidade científica para encontrar alternativas ao uso de antibióticos para tratamento e/ou prevenção das infecções bacterianas.

Entretanto, atualmente, não há evidências suficientes na literatura para se indicar a maioria dessas alternativas na prática clínica. Faltam estudos comparando tais tratamentos entre si e com a profilaxia com antibióticos.<sup>49</sup>

Por este motivo, ressalta-se a importância de uma avaliação laboratorial efetiva e a conscientização do paciente sobre a antibioticoterapia, a fim de minimizar os riscos do agravamento da infecção por meio da resistência adquirida.

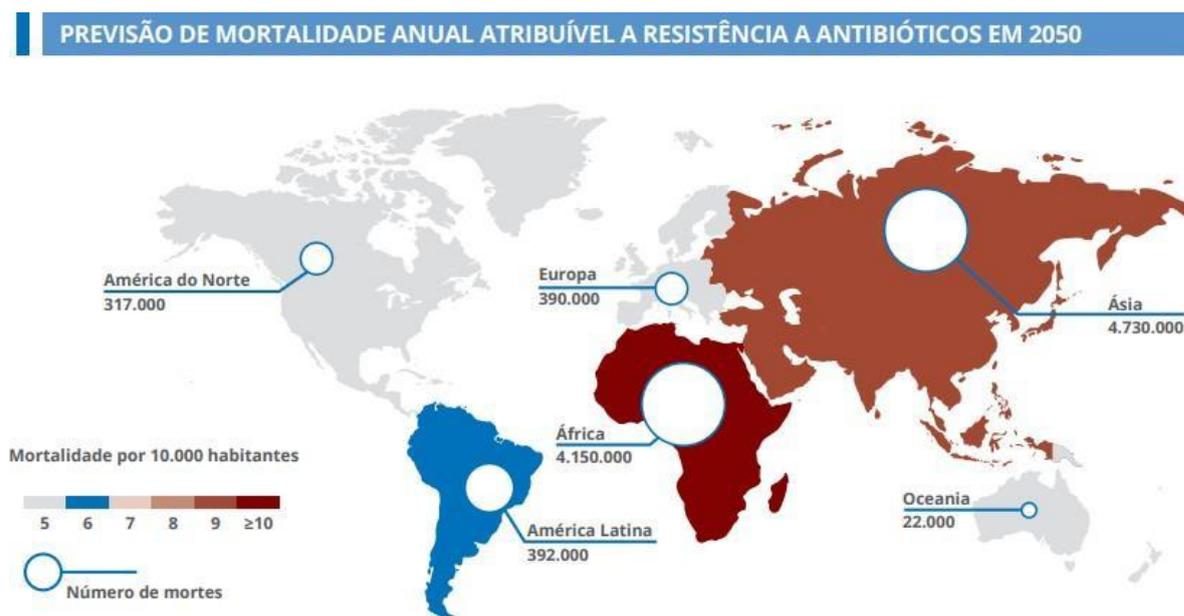


Figura 5: Previsão de mortalidade anual atribuível a resistência a antibióticos. Fonte: FERNANDES, Paulo André et al. *Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos em Números*, 2015. **Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos em Números, 2015**, p. 6-42, 2016.

## 6. Conclusão

A partir dos resultados do estudo, pode-se perceber um número significativo de ITUs por meio dos exames realizados no Laboratório de Análises Clínicas (LAPAC) no município, principalmente associadas à *Escherichia coli*, seguidas de *Enterobacter sp.*, *Staphylococcus sp.*, *Klebsiella sp.* e *Streptococcus sp.*, em que nenhuma das espécies manifestou casos preocupantes de resistência aos antimicrobianos.

Em relação à faixa etária, os casos de infecções urinárias estão mais associados às mulheres adultas e, em seguida, às idosas. Os casos encontrados predominantemente em mulheres adultas podem ser relacionados com a atividade sexual e o período gestacional

e, no caso das idosas, com a presença de comorbidades, alterações hormonais e falhas de imunidade. A *E. Coli* continua sendo a espécie mais identificada em ambos os casos.

Em relação às limitações do estudo, não foi possível realizar uma abordagem ampla dentro das atuais recomendações do BrCAST devido aos fortes impactos do período pandêmico e o fato do LAPAC ter feito a transição de normatização CLSI para BrCAST neste período. Outra limitação trata-se de não ter sido possível concluir a etapa de análises epidemiológicas que é a segunda vertente do projeto “Avaliação das características laboratoriais das infecções urinárias a partir de uroculturas de mulheres e gestantes usuárias do SUS, e da comunidade acadêmica da Universidade Federal de Ouro Preto atendidas no Laboratório Escola de Análises Clínicas (LAPAC /EF/UFOP)” onde este projeto aqui apresentado é um dos braços. Porém é importante ressaltar que estes resultados obtidos abrem a perspectiva da continuidade do estudo e monitoramento do perfil das infecções urinárias da comunidade Ourepretana atendida do LAPAC, destacando a importância deste trabalho integrado entre universidade, serviço de saúde e sociedade.

Contudo, ressalta-se a importância do diagnóstico laboratorial as ITUs, visto que quando realizado precocemente de maneira adequada, minimiza o agravamento das infecções e, conseqüentemente, possibilita a administração de um esquema terapêutico adequado, minimizando também o perfil de resistência dos antimicrobianos presentes no mercado.

## 7. Referências

1. McLellan LK, Hunstad DA. Urinary Tract Infection: Pathogenesis and Outlook. **Trends Mol Med.** 2016; 22(11): 946–957.
2. Harding GK, Ronald AR. The management of urinary infections: what have we learned in the past decade? **Int J Antimicrob Agents.** 1994; 4:83–88.
3. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. **Infect Dis Clin North Am.** 2014; 28:
4. Stapleton AE. The Vaginal Microbiota and Urinary Tract Infection. **Microbiol Spectr.** 2016; 4(6).1–13.
5. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. **Infect Dis Clin North Am.** 2014; 28:1–13.
6. Chen SL, et al. Genomic diversity and fitness of *E. coli* strains recovered from the intestinal and urinary tracts of women with recurrent urinary tract infection. **Sci Transl Med.** 2013; 5:184ra160.
7. Russo TA, Stapleton A, Wenderoth S, Hooton TM, Stamm WE. Chromosomal restriction fragment length polymorphism analysis of *Escherichia coli* strains causing recurrent urinary tract infections in young women. **J Infect Dis.** 1995; 172:440–445.
8. Beerepoot M, Geerlings S. Non-antibiotic prophylaxis for urinary tract infections. **Pathogens.** 2016; 5:5.
9. Storme O, Saucedo JT, Garcia-Mora A, Dehesa-Dávila M, Naber KG. Risk factors and predisposing conditions for urinary tract infection. **Ther Adv Urol.** 2019. 11: 19–28.
10. Cai T, Mazzoli S, Mondaini N, et al. The role of asymptomatic bacteriuria in young women With recurrent urinary tract infections: to treat or not to treat? **Clin Infect Dis** 2012; 55: 771–777.

11. Bonkat G, Pickard R, Bartoletti R, et al. EAU guidelines on urogenital infections. Leiden, **The Netherlands: European Association of Urology**. <http://uroweb.org/guideline/urological-infections>. 2018, accessed 23 August 2018.
12. Hawes SE, Hillier SL, Benedetti J, Stevens CE, Koutsky LA, Wolner-Hanssen P, Holmes KK. Hydrogen peroxide-producing lactobacilli and acquisition of vaginal infections. **J Infect Dis**. 1996; 174:1058–1063.
13. Zheng HY, Alcorn TM, Cohen MS. Effects of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-producing lactobacilli on *Neisseria gonorrhoeae* growth and catalase activity. **J Infect Dis**. 1994; 170:1209–1215.
14. Mayer BT, Srinivasan S, Fiedler TL, Marrazzo JM, Fredricks DN, Schiffer JT. Rapid and profound shifts in the vaginal microbiota following antibiotic treatment for bacterial vaginosis. **J Infect Dis**. 2015; 212:793–802.
15. Macklaim JM, Clemente JC, Knight R, Gloor GB, Reid G. Changes in vaginal microbiota following antimicrobial and probiotic therapy. **Microb Ecol Health Dis**. 2015; 26:27799.
16. Smith HS, Hughes JP, Hooton TM, Roberts P, Scholes D, Stergachis A, Stapleton A, Stamm WE. Antecedent antimicrobial use increases the risk of uncomplicated cystitis in young women. **Clin Infect Dis**. 1997; 25:63–68.
17. Klein RD, Hultgren SJ. Urinary tract infections: microbial pathogenesis, host-pathogen interactions and new treatment strategies. **Nat Rev Microbiol**. 2020; 18(4): 211–226.
18. Flores-Mireles AL, et al. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. **Nat Rev Microbiol**. 2015; 13:269–284.
19. Magill SS et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med* 370, 1198–1208, doi:10.1056/NEJMoa1306801 (2014).
20. Weiner LM et al. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare

- Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011–2014. **Infect Control Hosp Epidemiol** 37, 1288–1301, doi:10.1017/ice.2016.174 (2016).
21. Zhanel GG et al. Antibiotic resistance in outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). **Int J Antimicrob Agents** 26, 380–388, doi:10.1016/j.ijantimicag.2005.08.003 (2005).
  22. Al Mohajer M, Musher DM, Minard CG & Darouiche RO Clinical significance of *Staphylococcus aureus* bacteriuria at a tertiary care hospital. **Scand J Infect Dis** 45, 688–695, doi:10.3109/00365548.2013.803291 (2013).
  23. Gilbert NM et al. Urinary tract infection as a preventable cause of pregnancy complications: opportunities, challenges, and a global call to action. **Glob Adv Health Med** 2, 59–69, doi:10.7453/gahmj.2013.061 (2013).
  24. de Rossi P, Cimerman S, Truzzi JC, da Cunha CA, Mattar R, Martino MDV. Joint report of SBI (Brazilian Society of Infectious Diseases), FEBRASGO (Brazilian Federation of Gynecology and Obstetrics Associations), SBU (Brazilian Society of Urology) and SBPC/ML (Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine): recommendations for the clinical management of lower urinary tract infections in pregnant and non-pregnant women. **braz j infect dis** 2020;24(2):110–119.
  25. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, 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:e103–20.
  26. Hooton TM. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. **N Engl J Med**. 2012; 366:1028–37.
  27. Bent S, Nallamotheu BK, Simel DL, Fihn SD, Saint S. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? **JAMA**. 2002;287:2701–10.26.

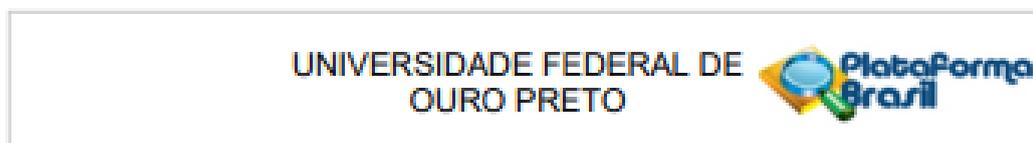
28. Schulz L, Hoffman RJ, Pothof J, Fox B. Top ten myths regarding the diagnosis and treatment of urinary tract infections. **J Emerg Med.** 2016; 51:25–30.24.
29. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. **Eur Urol.** 2008; 54:1164–75.
30. Schneeberger C, Kazemier BM and Geerlings SE. Asymptomatic bacteriuria and urinary tract infections in special patient groups: women With diabetes mellitus and pregnant women. **Curr Opin Infect Dis** 2014; 27: 108–114.
31. Glaser AP and Schaeffer AJ. Urinary tract infection and bacteriuria in pregnancy. **Urol Clin North Am** 2015; 42: 547–560.
32. Yan L, Jin Y, Hang H, Yan B. The association between urinary tract infection during pregnancy and preeclampsia: A meta-analysis. **Medicine** (2018) 97:36(e12192).
33. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Manual de Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção em Serviços de Saúde.** 1. ed. Brasília: 2004.
34. BrCAST - **Método de Disco-Difusão para Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos Versão 9.0, janeiro de 2021 do EUCAST.** Versão para o português em 24/6/2021-<http://brcast.org.br/>
35. PAULA, Maria Luiza Almeida de et al. Infecção do trato urinário em mulheres com vida sexual ativa. **J. bras. med,** 2016.
36. RIBEIRO, Bruna Martins et al. Infecções urinárias em mulheres: ações terapêuticas e profiláticas Urinary infections in women: therapeutic and prophylactic actions. **Brazilian Journal of Health Review,** v. 4, n. 6, p. 28217-28230, 2021.
37. MOORE, E.E.; HAWES, S.E. et al. — Sexual intercourse and risk of symptomatic urinary tract infection in post- -menopausal women. **J. Gen. Intern. Med.,** 23(5):

- 595- 9, 2008.
38. PAGNONCELI, Juliana; COLACITE, Jean. Infecção urinária em gestantes: revisão de literatura. **Uningá Review**, v. 26, n. 2, 2016.
39. Jacociunas LV, Picoli SU. Avaliação de infecção urinária em gestantes no primeiro trimestre de gravidez. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, 2007; 39(1):55-7.
40. HEILBERG, Ita Pfeferman; SCHOR, Nestor. Abordagem diagnóstica e terapêutica na infecção do trato urinário: ITU. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 49, p. 109-116, 2003.
41. DUARTE, Geraldo et al. Infecção urinária na gravidez: análise dos métodos para diagnóstico e do tratamento. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 24, p. 471-477, 2002.
42. MASSON, Letícia Carrijo et al. Diagnóstico laboratorial das infecções urinárias: relação entre a urocultura e o EAS. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**,[SL], v. 52, n. 1, p. 77-81, 2020.
43. OLIVEIRA, Mariane Silva et al. Principais bactérias encontradas em uroculturas de pacientes com Infecções do Trato Urinário (ITU) e seu perfil de resistência frente aos antimicrobianos. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 7, p. e5310716161- e5310716161, 2021.
44. HADDAD, Jorge Milhem; FERNANDES, Débora Amorim Oriá. Infecção do trato urinário. **Femina**, v. 47, n. 4, p. 241-244, 2019.
45. MIGUEL, Lucieny de Faria Souza et al. Análise dos aspectos biológicos e epidemiológicos de cepas de *Escherichia coli* associadas à infecção do trato urinário (ITU). 2014.
46. Mímica, LMJ. et al. Diagnóstico de infecção por Candida: avaliação de testes de identificação de espécies e caracterização do perfil de suscetibilidade. **J Bras Patol Med Lab**, v. 45, n. 1, p. 17-23, 2009.
47. AUGUSTI, Gustavo Rossini; SUPERTI, Silvana Vargas; ZAVASCKI, Alexandre

Prehn. Prevalência de produção de beta-lactamases de espectro estendido em bacteremias por *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*. 2007.

48. DA SILVA, Moisés Oliveira; AQUINO, Simone. Resistência aos antimicrobianos: uma revisão dos desafios na busca por novas alternativas de tratamento. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, v. 8, n. 4, p. 472-482, 2018.
49. Arruda RM, Machado MP, Sartori MG. Alternativas aos antibióticos na profilaxia das infecções urinárias recorrentes não complicadas na mulher. **Femina**. 2022;50(9):572-6.

## ANEXO 1 – Aprovação no Comitê de Ética



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Avaliação das características laboratoriais das infecções urinárias a partir de uroculturas de mulheres e gestantes usuárias do SUS, e da comunidade acadêmica da Universidade Federal de Ouro Preto atendidas no Laboratório Escola de Análises Clínicas (LAPAC /EF/UFOP).

**Pesquisador:** Isabela Neves de Almeida

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 57713622.1.0000.5150

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Ouro Preto

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 5.422.715

**Apresentação do Projeto:**

As informações contidas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas dos documentos contendo as Informações Básicas da Pesquisa (PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1915429.pdf) e do Projeto Detalhado.

**Resumo:**

**Introdução:** No contexto das infecções bacterianas as infecções do trato urinário (ITUs) estão entre as infecções bacterianas mais comuns, atualmente consideradas um problema de saúde significativo que diminui a qualidade de vida dos indivíduos quando afetados.<sup>1,2,3</sup> Em torno de 150 milhões de pessoas passam por um quadro de ITU em todo o mundo a cada ano, e embora tanto homens quanto mulheres possam ser infectados, a prevalência é maior em mulheres, entre as quais 50% serão afetadas ao longo de sua vida, e cerca de 20-30% das mulheres acometidas por cistite aguda desenvolvem ITU recorrente.

**Objetivo:** Avaliar das características laboratoriais das infecções urinárias em mulheres, gestantes usuárias do SUS e da comunidade acadêmica da Universidade Federal de Ouro Preto. **Métodos:** Este projeto será dividido em duas vertentes de estudo. Estudo 1 - Avaliação do perfil microbiológico e bioquímico das ITUs a partir das amostras

**Endereço:** Pró-Reitoria de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação - PROPP, Centro de Convergência, Campus Universitário  
**Bairro:** Morro do Cruzeiro **CEP:** 35.400-000  
**UF:** MG **Município:** OURO PRETO  
**Telefone:** (31)3559-1368 **E-mail:** cep.propp@ufop.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
OURO PRETO



Continuação do Parecer: 5.560.322

Pesquisadores	_03_2022.pdf	09:49:27	Almeida	Aceito
---------------	--------------	----------	---------	--------

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

OURO PRETO, 03 de Agosto de 2022

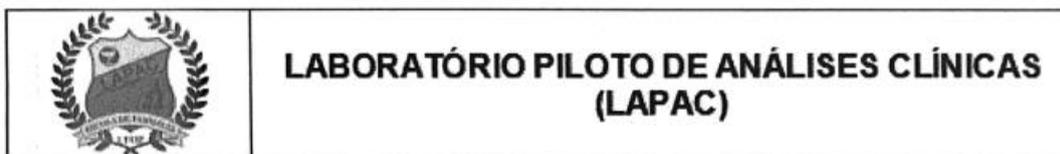
---

**Assinado por:**  
**Wendel Coura Vital**  
(Coordenador(a))

**Endereço:** Pro-Reitoria de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação - PROPPPI, Centro de Convergência, Campus Universitário  
**Bairro:** Morro do Cruzeiro **CEP:** 35.400-000  
**UF:** MG **Município:** OURO PRETO  
**Telefone:** (31)3559-1368 **E-mail:** cex.propppi@ufop.edu.br

## APÊNDICE I: COLETA CORRETA DE URINA

Informações para a coleta de urina adequada pelos pacientes usuários do SUS do Laboratório de Análises Clínicas (LAPAC).



### **INSTRUÇÕES PARA COLETA DE URINA**

Para garantir a qualidade de seu exame, é importante que as instruções abaixo sejam observadas:

- Fazer a higiene da região genital usando sabão neutro e água. Enxaguar bem com água abundante e secar com uma toalha limpa.
- Utilizar para coleta um frasco novo, limpo e seco (adquirido em farmácias e drogarias).
- Desprezar o início da urina e, sem interromper, coletar o jato médio até encher metade do frasco.
- Fechar bem o frasco, apertando a tampa com firmeza, e enviá-lo ao laboratório no prazo máximo de duas horas após a coleta (no horário e data marcada).
- Não é necessário parar de tomar os medicamentos.
- Em caso de mulheres, não coletar se estiver menstruada. Aguardar 3 dias após o término da menstruação.

## APENDICE II: ANTIBIOGRAMA

Interpretação dos resultados dos antibiogramas a partir do diâmetro dos halos de inibição. Estes dados foram retirados do Procedimento Operacional Padrão (POP) do Setor de Microbiologia do LAPAC, adaptado do Manual BrCAST 2021/2022.

### Valores de halos de inibição para Enterobacteriaceae em Uroculturas

Agente	Concentração dos Discos	Halos de Inibição (mm)			Observação
		S ≥	I	R <	
<b>Ampicilina*</b> Nota	10µg	14	-	<14	
<b>Amoxicilina-ácido clavulânico</b>	20/10µg	16	-	<16	exclusivamente infecção do trato urinário (ITU) não complicada
<b>Cefepima</b>	30µg	27	-	<24	
<b>Ceftazidima</b>	10µg	22	-	<19	
<b>Ceftriaxona</b>	30µg	25	-	<22	
<b>Aztreonam</b>	30µg	26	-	<21	
<b>Ciprofloxacino</b>	5µg	25	22-24	<22	
<b>Norfloxacino</b>	10µg	22	-	<22	exclusivamente infecção do trato urinário (ITU) não complicada
<b>Amicacina</b>	30µg	18	-	<18	
<b>Gentamicina</b>	10µg	17	-	<17	
<b>Nitrofurantoína</b>	100µg	11	-	<11	exclusivamente infecção do trato urinário (ITU) não complicada. <b>Exclusivamente pra E.coli</b>
<b>Sulfametoxazol-trimetoprima</b>	23,75-1,25 µg	14	-	<11	

S - Sensível, dose padrão: Um microrganismo é categorizado como Sensível, dosagem padrão, quando há uma alta probabilidade de sucesso terapêutico utilizando o regime de dosagem padrão do agente; I - Sensível, aumentando exposição: Um microrganismo é categorizado como Sensível, aumentando exposição quando há uma alta probabilidade de sucesso terapêutico porque a exposição foi aumentada ajustando-se o regime de dosagem ou sua concentração no local de infecção; R - Resistente: um microrganismo é categorizado como Resistente quando há alta probabilidade de falha terapêutica mesmo quando há aumento da exposição. Liberar o resultado do Teste de sinergismo de disco duplo (TSDD) como Positivo - Cepa produtora de beta lactamase de espectro ampliado, quando zona fantasma observada, e liberar exatamente os resultados encontrados a cada disco.

\*Nota: Os pontos de corte para aminoglicosídeos ao testar enterobactérias são baseados na administração intravenosa. Os pontos de corte para administração oral são relevantes apenas para infecções do trato urinário não complicadas.

### Valores de halos de inibição para Acinetobacter spp. para Secreções e Uroculturas

Agente	Discos	Halos de Inibição (mm)			Observação
		S ≥	I	R <	
<b>Amicacina*</b> Nota	30 µg	19	-	<19	
<b>Gentamicina *</b> Nota	10µg	17	-	<17	
<b>Ciprofloxacino</b>	5µg	50	-	<21	
<b>Levofloxacino</b>	5µg	23	-	<20	
<b>Imipenem</b>	10µg	24	-	<21	
<b>Meropenem</b> (infecções não meningéas)	10µg	21	-	<15	
<b>Meropenem</b> (meningite)	10µg	21	-	<21	
<b>Trimetoprim Sulfametoxazol</b>	23,75-1,25 µg	14	-	<11	

S - Sensível, dose padrão: Um microrganismo é categorizado como Sensível, dosagem padrão, quando há uma alta probabilidade de sucesso terapêutico utilizando o regime de dosagem padrão do agente; I - Sensível, aumentando exposição: Um microrganismo é categorizado como Sensível, aumentando exposição quando há uma alta probabilidade de sucesso terapêutico porque a exposição foi aumentada ajustando-se o regime de dosagem ou sua concentração no local de infecção; R - Resistente: um microrganismo é categorizado como Resistente quando há alta probabilidade de falha terapêutica mesmo quando há aumento da exposição.

\*Nota: Para isolados sem mecanismos de resistência, incluir um comentário no resultado: "Os aminoglicosídeos são frequentemente administrados em combinação com outros antimicrobianos, para maximizar a atividade do aminoglicosídeo ou para ampliar o espectro da terapia. Nas infecções sistêmicas, o aminoglicosídeo deve ser administrado em conjunto com outro antimicrobiano ativo".

Valores de halos de inibição para *Staphylococcus* spp. para Uroculturas

Agente	Discos	Halos de Inibição (mm)			Observação
		S ≥	I	R <	
Gentamicina*Nota <i>S. aureus</i>	10µg	18	-	<18	
Gentamicina*Nota <i>estafilococos coagulase negativo</i>	5µg	22	-	<22	
Ciprofloxacina <i>S. aureus</i>	5µg	50	-	<21	
Ciprofloxacina <i>estafilococos coagulase negativo</i>	10µg	20	-	<24	
Nitrofurantoina <i>S. saprophyticus</i>	100µg	13	-	<13	exclusivamente ITU não complicada
Cefoxitina*Nota <i>S. aureus</i> e <i>estafilococos coagulase negativo</i> identificado exceto <i>S. epidermidis</i> e <i>S. lugdenensis</i>	30µg	22	-	<22	Liberar oxalacina.
Cefoxitina*Nota apenas para <i>S. epidermidis</i>	30µg	27	-	<27	Liberar oxalacina.
Trimetoprim-Sulfametoxazol	23,75-1,25 µg	17	-	<14	

S - Sensível, dose padrão: Um microrganismo é categorizado como Sensível, dosagem padrão, quando há uma alta probabilidade de sucesso terapêutico utilizando o regime de dosagem padrão do agente; I – Sensível, aumentando exposição: Um microrganismo é categorizado como Sensível, aumentando exposição quando há uma alta probabilidade de sucesso terapêutico porque a exposição foi aumentada ajustando-se o regime de dosagem ou sua concentração no local de infecção; R - Resistente: um microrganismo é categorizado como Resistente quando há alta probabilidade de falha terapêutica mesmo quando há aumento da exposição.

Valores de halos de inibição para *Enterococcus* spp. em Uroculturas

Agente	Discos	Halos de Inibição (mm)			Observação
		S ≥	I	R <	
Ampicilina	2µg	10	-	<8	
Ciprofloxacina	5µg	15	-	<15	
Nitrofurantoina	100µg	15	-	<15	
Vancomicina *Nota	5µg	12	-	<12	

S - Sensível, dose padrão: Um microrganismo é categorizado como Sensível, dosagem padrão, quando há uma alta probabilidade de sucesso terapêutico utilizando o regime de dosagem padrão do agente; I – Sensível, aumentando exposição: Um microrganismo é categorizado como Sensível, aumentando exposição quando há uma alta probabilidade de sucesso terapêutico porque a exposição foi aumentada ajustando-se o regime de dosagem ou sua concentração no local de infecção; R - Resistente: um microrganismo é categorizado como Resistente quando há alta probabilidade de falha terapêutica mesmo quando há aumento da exposição.

\*Nota: *Enterococcus* sensíveis à vancomicina apresentam halos de inibição com bordas bem definidas e não apresentam colônias dentro do halo de inibição. Examinar as bordas dos halos de inibição com luz transmitida (placa erguida contra a luz). Suspeitar de resistência quando as bordas forem mal definidas (irregulares ou difusas) ou quando houver crescimento de colônias dentro do halo de inibição, mesmo que o diâmetro do halo seja ≥ 12 mm. Os isolados não podem ser reportados como sensíveis antes de 24h de incubação.

Valores de inibição para *Streptococcus* spp. A, B, C, G para uroculturas e secreções

Agente	Discos	Halos de Inibição (mm)			Observação
		S ≥	I	R <	
Clindamicina *Nota	2µg	17	-	<17	
Eritromicina	15µg	21	-	<18	
Levofloxacina	5µg	50	-	<17	
Nitrofurantoina exclusivamente ITU não complicada, <i>Streptococcus agalactiae</i> -Estreptococo do grupo B	100µg	15	-	<15	
Benzilpenicilina infecções não meningeas	1U	18	-	<18	
Benzilpenicilina – meningite - <i>S. agalactiae</i> (Estreptococo do grupo B)	1U	19	-	<19	
Trimetoprim-Sulfametoxazol	23,75-1,25µg	18	-	<15	
Vancomicina	5µg	13	-	<13	

S - Sensível, dose padrão: Um microrganismo é categorizado como Sensível, dosagem padrão, quando há uma alta probabilidade de sucesso terapêutico utilizando o regime de dosagem padrão do agente; I – Sensível, aumentando exposição: Um microrganismo é categorizado como Sensível, aumentando exposição quando há uma alta probabilidade de sucesso terapêutico porque a exposição foi aumentada ajustando-se o regime de dosagem ou sua concentração no local de infecção; R - Resistente: um microrganismo é categorizado como Resistente quando há alta probabilidade de falha terapêutica mesmo quando há aumento da exposição.

\*Nota: A resistência induzível à clindamicina pode ser detectada pelo antagonismo da atividade da clindamicina por agente macrolídeo. Se o antagonismo não for detectado, reportar como testado de acordo com os pontos de corte clínicos. Se detectado, reportar como resistente e considerar a inclusão do comentário: "A clindamicina ainda pode ser utilizada para tratamento de curta duração ou tratamento de infecções menos graves de pele e tecidos moles porque é improvável haver desenvolvimento de resistência plena durante tais tratamentos". A importância clínica da resistência induzível à clindamicina em tratamento combinado nas infecções graves por *Streptococcus pyogenes* é desconhecida.