



UNISUL

UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA

RODRIGO BATISTA SOUZA

**SENSIBILIDADE BACTERIANA À FOSFOMICINA EM GESTANTES COM
INFECÇÃO URINÁRIA**

Tubarão

2014

RODRIGO BATISTA SOUZA

**SENSIBILIDADE BACTERIANA À FOSFOMICINA EM GESTANTES COM
INFECÇÃO URINÁRIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Mestrado Acadêmico da Universidade do Sul de Santa Catarina, como requisito para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Professora Fabiana Schuelter Trevisol, Dra.

Tubarão

2014

(Folha de Aprovação)

AGRADECIMENTOS

À Deus, minha fonte inesgotável de força e sabedoria, Aquele que me ampara e me guia por seus caminhos, onde brota a esperança e o amor.

Aos professores Milene Kindermann, Maria Zélia Baldessar, Janete Elza Felisbino, Roniele Balvedi Iacovski, Cleidson Valgas e Paulo Roberto Boff, que sempre acreditaram em meu trabalho e me incentivaram a seguir no rumo da educação permanente.

À minha orientadora, professora doutora Fabiana Schuelter Trevisol, pela competência e paciência. Suas sugestões e revisões foram fundamentais para a conclusão de cada etapa deste trabalho.

Aos responsáveis e profissionais técnicos dos laboratórios de análises clínicas, que aceitaram participar do estudo, pois do contrário não seria possível realizá-lo.

À minha noiva Caroline Correa Moreira, meu amor, minha companheira e colega de profissão, por seu carinho, dedicação e compreensão, que minimizaram a angústia dos momentos mais difíceis e trabalhosos.

Aos meus familiares, especialmente minha mãe Luzia e minha irmã, com as quais compartilho angústias, alegrias, sonhos e conquistas. No amor do lar me confortam e pelo caráter me inspiram.

Aos meus colegas de equipe dos Laboratórios Didáticos da Saúde, Maiara, Evandro, André e Diego, que me auxiliam brilhantemente no alcance de objetivos e superação de dificuldades para cumprir a missão e os valores da Unisul.

RESUMO

Objetivo: Demonstrar o perfil de suscetibilidade *in vitro* de bactérias isoladas de amostras de urina de gestantes com infecção do trato urinário, diante do antimicrobiano fosfomicina.

Métodos: Em laboratórios clínicos de Tubarão, Estado de Santa Catarina, foram coletadas 126 amostras de urocultura com crescimento bacteriano, provenientes de mulheres gestantes no período entre setembro de 2012 e maio de 2013. Em etapa experimental as colônias foram testadas quanto à sensibilidade para a fosfomicina pelo método de Kirby-Bauer. Também foram coletados os seguintes dados referentes às amostras: idade das pacientes, contagem de colônias, espécie(s) bacteriana(s) identificada(s) e o relatório do Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos. O número de amostras foi obtido pelo software OpenEpi (versão 2.3.1) de acordo com a média anual de nascidos vivos no referido município, corrigida para o intervalo de tempo de duração do estudo e representativa das gestações completadas no período. O teste t de Student foi utilizado para a comparação de médias de idade das gestantes. A análise estatística foi realizada através do *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS, versão 20.0).

Resultados: Foram selecionadas 134 amostras para o estudo. A idade das gestantes variou entre 15 e 40 anos, média de 26,7 anos. As espécies identificadas com maior frequência foram a *Escherichia coli* (gram-negativo) e o *Staphylococcus aureus* (gram-positivo). 89% dos micro-organismos isolados se mostraram sensíveis à fosfomicina.

Conclusões: A *Escherichia coli* e o *Staphylococcus aureus* foram as principais espécies de bactéria responsáveis por ITUs nas gestantes do município do estudo. Os antimicrobianos mais utilizados nos testes de sensibilidade realizados pelos laboratórios clínicos foram: ácido nalidixico e pepimídico, cefadroxil, nitrofurantoína, amoxicilina, ampicilina, sulfazotrim, ciprofloxacino, norfloxacino e levofloxacino. Os micro-organismos mais prevalentes nas ITUs em gestantes foram sensíveis à fosfomicina. Não houve associação entre o percentual de bactérias sensíveis à fosfomicina e a idade das gestantes que desenvolveram ITU.

PALAVRAS-CHAVE: Fosfomicina, gestação, sistema urinário.

ABSTRACT

Purpose: Demonstrate the *in vitro* susceptibility profile of bacteria isolated from urine samples of pregnant women with urinary tract infection, before the fosfomicin.

Methods: In clinical laboratories in the city of Tubarão, Santa Catarina, 126 samples of urine culture with growth of bacteria originating from pregnant women were collected between September 2012 and May 2013. In the experimental stage, the colonies were tested for sensitivity to the fosfomicin through the Kirby-Bauer method. The age of pregnant, counting the colonies, identification of bacterial species and results of antimicrobial susceptibility testing were also collected. The number of samples was calculated by OpenEpi software (version 2.3.1) in accordance with the average number of child-birth each year in Tubarão city, adjusted according to the duration of the study. The Student t test was used to compare the average of age of pregnant. Statistical analysis was performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS, version 20.0).

Results: 134 samples were selected for the study. The age of the pregnant women ranged from 15 years old to 40 years, average of 26.7 years. The *Escherichia coli* (gram-negative) and *Staphylococcus aureus* (gram-positive) bacterial species were identified more frequently. The micro-organisms were sensitive to fosfomicin in 89% of cases.

Conclusions: *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* were the species responsible for most infections of the urinary tract in pregnant women in the study area. The nalidixic acid, pepimídico acid, cefadroxil, nitrofurantoin, amoxicillin, ampicillin, sulphazotrin, cirpofloxacin, norfloxacin and levofloxacin were the most commonly used antimicrobial susceptibility testing performed in clinical laboratories. The most prevalent micro-organisms from urinary tract infections were susceptible to fosfomicin. The association between the percentage of fosfomicin-sensitive micro-organisms and age of pregnant women with ITU has not been demonstrated.

KEY WORDS: Fosfomicin, pregnancy, urinary tract.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Tamanho da amostra para a frequência na população	29
Quadro 2 – Variáveis relacionadas ao estudo.....	31

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Micro-organismos responsáveis pelas ITUs, isolados nas amostras das gestantes e identificados nos laboratórios participantes do estudo - (n=134).....	33
Gráfico 2 – Percentual de micro-organismos sensíveis, resistentes e intermediários frente à fosfomicina na etapa experimental, classificados conforme padronização do CLSI - (n=134).....	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Antimicrobianos empregados nos TSAs e seus respectivos percentuais relativos de sensibilidade conforme o número de amostras testadas - (n=134).....	34
Tabela 2 – Perfil de sensibilidade da <i>Escherichia coli</i> , em percentual relativo, frente ao grupo de antimicrobianos de uso oral, considerados seguros na gestação	36
Tabela 3 – Perfil de sensibilidade do <i>Staphylococcus aureus</i> , em percentual relativo, frente ao grupo de antimicrobianos de uso oral, considerados seguros na gestação	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAP – *Accumulation Associated Protein*
AMB – Associação Médica Brasileira
BLEE – Beta-lactamases de Espectro Estendido
CCDA – Citotoxicidade Celular Dependente de Anticorpo
CEP – Comitê de Ética em Pesquisa
CEPA - Companhia Espanhola de Penicilina e Antibióticos
CFM – Conselho Federal de Medicina
CIM – Concentração Inibitória Mínima
DST – Doença Sexualmente Transmissível
CLSI – *Clinical and Laboratory Standards Institute*
FDA – *Food and Drug Administration*
HIV – *Human immunodeficiency Virus*
HPV – *Human Papillomavirus*
IFN – *Interferon*
IgA – Imunoglobulina A
IgG – Imunoglobulina G
IgM – Imunoglobulina M
ITU – Infecção do Trato Urinário
L – litro
LPS – Lipopolissacarídeos
mg – miligrama
mL – mililitro
MS – Ministério da Saúde
MSD – Merck Sharp & Dohme
NK – natural killer
pH – potencial hidrogeniônico
SC – Santa Catarina
PIA – Polysaccharide Intercellular Adhesin
SINASC – Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos
SPSS – Statistical Package for Social Sciences
SVS – Secretaria de Vigilância em Saúde
TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TLR – *Toll Like Receptor*

TSA – Teste de Sensibilidade a Antimicrobianos

UFC – Unidades Formadoras de Colônias

UPEC – *Escherichia coli uropatogênica*

UNISUL – Universidade do Sul de Santa Catarina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 REVISÃO DE LITERATURA.....	13
1.1.1 Infecções do trato urinário (ITUs)	13
1.1.1.1 Aspectos gerais das ITUs.....	13
1.1.1.2 Uretrite.....	14
1.1.1.3 Cistite	14
1.1.1.4 Pielonefrite	15
1.1.1.5 Etiologia das ITUs	16
1.1.1.6 Mecanismos de defesa do hospedeiro nas ITUs.....	16
1.1.1.7 Mecanismos de patogenicidade dos agentes etiológicos das ITUs.....	17
1.1.1.8 Epidemiologia das ITUs.....	19
1.1.1.9 ITUs durante a gestação	20
1.1.1.10 Bacteriúria assintomática na gestação	21
1.1.1.11 Diagnóstico das ITUs	22
1.1.1.12 Tratamento farmacológico das ITUs bacterianas na gestação.....	23
1.1.1.13 Uso de fosfomicina no tratamento de ITUs durante a gestação.....	25
2 OBJETIVOS	27
2.1 OBJETIVO GERAL	27
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	27
3 MATERIAIS E MÉTODOS	28
3.1 TIPO DE ESTUDO.....	28
3.2 POPULAÇÃO E AMOSTRAGEM	28
3.2.1 Critérios de inclusão exclusão	29
3.3 PROCEDIMENTOS DE COLETA DOS DADOS (1ª ETAPA)	30
3.4 COLETA DAS AMOSTRAS E PARTE EXPERIMENTAL (2ª ETAPA).....	30
3.5 VARIÁVEIS EM ESTUDO.....	31
3.6 ANÁLISE DOS DADOS	32
3.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	32
4 RESULTADOS	33
5 DISCUSSÃO	37
6 CONCLUSÃO	42
6.1 PERSPECTIVAS FUTURAS.....	42

REFERÊNCIAS.....	43
APÊNDICE.....	49
APÊNDICE A – Formulário de coleta de informações.....	50
ANEXO	51
ANEXO A – Parecer Comitê de Ética em pesquisa da Universidade do sul de Santa Catarina	52

1 INTRODUÇÃO

O uso racional de medicamentos é assunto que vem ganhando espaço no campo da prevenção de problemas relacionados à farmacoterapia para a saúde do homem. A questão se torna mais relevante quando envolve os antimicrobianos, pois o uso indiscriminado deste grupo colabora para o problema da resistência bacteriana (SANTOS; NITRINI, 2004; MONTEIRO, 2009).

Na urologia a problemática da resistência microbiana é bastante evidente, em especial quando se trata do controle das infecções do trato urinário (ITU), uma das doenças mais frequentes na comunidade, pois parte dos antimicrobianos eficazes em épocas anteriores, passaram a não ter o mesmo efeito sobre muitos micro-organismos infecciosos, sobretudo nos últimos anos (KOCH, *et al.*, 2008; NARCISO *et al.*, 2011).

Durante a gestação mudanças anátomo-fisiológicas no corpo da mulher favorecem as infecções urinárias, assim como a ocorrência de reações indesejadas mediante o uso de medicamentos (BAUMGARTEN *et al.*, 2011). Atenção especial se exige quanto à segurança dos antimicrobianos por conta dos riscos que podem representar ao organismo materno e fetal, tornando o cenário ainda mais complexo (RICO; CRUZ, 2002; FIGUEIRÓ-FILHO, *et al.*, 2009).

1.1 REVISÃO DE LITERATURA

1.1.1 Infecções do trato urinário (ITUs)

1.1.1.1 Aspectos gerais das ITUs

As infecções do trato urinário (ITUs), ou infecções urinárias, são definidas pela colonização e multiplicação de micro-organismos nas vias urinárias, incluindo os rins e as demais estruturas do sistema coletor. O processo infeccioso pode ocasionar inflamação da uretra (uretrite), da bexiga (cistite) e até mesmo dos rins (pielonefrite) (BAUMGARTEN *et al.*, 2011; DUARTE *et al.*, 2008). Nos homens a prostatite infecciosa crônica pode levar a ITUs recorrentes, pois a próstata está intimamente relacionada à uretra e à bexiga e por isso tende a afetar estas últimas (SROUGI, 2005).

Ocasionalmente, a causa das infecções pode ter origem na presença de fungos, vírus ou protozoários no trato urinário. Porém, os agentes etiológicos mais comuns são bactérias, destacando-se as enterais (EDUARDO; GAVA, 2012).

As ITUs que ocorrem nos indivíduos que possuem o trato urinário íntegro estruturalmente, isto é, sem anormalidades anatômicas, são classificadas em ITUs não complicadas. Estas se caracterizam pela bacteriúria e/ou sintomas sugestivos, segundo os critérios de Kass (1956), porém sem comorbidades como o diabetes mellitus, nefrolitíase ou imunossupressão (DUARTE *et al.*, 2008).

As infecções em indivíduos portadores de anomalias anatômicas no trato urinário, incluindo as obstruções ou disfunção vesical de fundo neurológico, bem como cálculos ou cateteres de demora, são classificadas em ITUs complicadas, pois tendem a sofrer recidivas e exigem um tratamento medicamentoso mais complexo (NISHIURA; HEILBERG, 2009).

1.1.1.2 Uretrite

Convém classificar as uretrites em: a) uretrite gonocócica - o agente etiológico é a *Neisseria gonorrhoeae*; b) uretrite não gonocócica - os agentes etiológicos são a *Chlamydia trachomatis*, o *Ureaplasma urealyticum*, a *Trichomonas vaginalis* e o *Herpesvirus hominis*; portanto, a maioria das uretrites caracteriza doença sexualmente transmissível (DST), com maior prevalência no sexo masculino (COSTA; PRÍNCIPE, 2005).

Ao contrário dos homens, nas mulheres é mais comum a ocorrência de bacteriúria assintomática. (BAUMGARTEN, *et al.*, 2011). Contudo, nos quadros sintomáticos o aumento da frequência urinária e a disúria (ardência miccional) predominam no quadro clínico, e em caso de complicações podem surgir sintomas de obstrução urinária, como ocorre na estenose uretral (COSTA; PRÍNCIPE, 2005).

1.1.1.3 Cistite

O quadro inflamatório do epitélio da bexiga provocado pela aderência de bactérias no tecido vesical caracteriza a cistite bacteriana aguda. Em geral ocorre por migração de bactérias da uretra para a bexiga, em movimento ascendente, após a colonização da primeira (BAUMGARTEN *et al.*, 2011; COSTA; PRÍNCIPE, 2005).

As manifestações clínicas mais comuns resultam da ação irritativa na mucosa em consequência da presença dos agentes infecciosos nas vias urinárias inferiores, e geralmente, implicam dor suprapúbica, desconforto ou sensação de queimação no momento da micção (disúria) e aumento da frequência e urgência miccional (COSTA; PRÍNCIPE, 2005; NISHIURA; HEILBERG, 2009).

Nas mulheres sexualmente ativas o risco de infecção urinária pode ser até 40 vezes maior que naquelas que não mantêm atividade sexual (REMIS *et al.*, 1987), pois está comprovada a associação entre o uso de espermicidas e/ou de contraceptivos como o diafragma com o aumento da colonização vaginal por uropatógenos, o que facilitaria a entrada de micro-organismos na bexiga durante as relações sexuais (FIHN, *et al.*, 1985; HOOTON, *et al.*, 1996). Não há dúvidas de que este é um fator contribuinte para explicar as cistites recorrentes, bastante comuns entre mulheres jovens saudáveis (HOOTON, 2001).

Do ponto de vista do prognóstico, a cistite bacteriana aguda é benigna, porém causa importante desconforto durante cada episódio, principalmente às mulheres. Dessa forma requer tratamento correto e imediato (NICOLLE, 2008).

1.1.1.4 Pielonefrite

A pielonefrite aguda também é denominada de infecção do trato urinário alto ou de nefrite intersticial bacteriana, por conta das alterações da estrutura renal em consequência do processo inflamatório agudo que atinge o rim e os seus tecidos adjacentes (BAUMGARTEN *et al.*, 2011).

O mecanismo de início da pielonefrite não está claro, mas acredita-se que no trato urinário normal, sem refluxo, os próprios fatores de virulência inerentes ao micro-organismo responsável pela infecção devem facilitar sua ascensão a partir da bexiga até os rins, com posterior adesão às células renais. Lipopolissacarídeos (LPS) da parede celular de bactérias gram-negativas desencadeariam a resposta inflamatória que explica as manifestações clínicas da infecção (NICOLLE, 2008).

Os sintomas e sinais clínicos mais comuns são dor lombar ou nos flancos, febre, mal-estar geral, anorexia, náuseas e vômitos, frequentemente associados à desidratação, calafrios, cefaleia e taquipneia (BAUMGARTEN *et al.*, 2011).

A pielonefrite aguda também atinge as mesmas mulheres acometidas por cistites não complicadas, porém em menor frequência. Os fatores de risco são muito

semelhantes aos da cistite bacteriana aguda e incluem vida sexual ativa, infecção urinária prévia, mudança de parceiro sexual, uso recente de espermicidas, diabetes mellitus, incontinência urinária e, no contexto da genética, os antecedentes de ITU materna (NICOLLE, 2008).

Os abscessos renais são relativamente raros, sendo que 75% dos casos têm origem numa ITU e resultam, provavelmente, da presença de micro-organismos nos glomérulos, transportados por via hematogênica (SANTOS *et al.*, 2006).

1.1.1.5 Etiologia das ITUs

A maioria das ITUs se origina da ascensão de micro-organismos a partir da uretra (NICOLLE, 2008).

As ITUs comunitárias, isto é, adquiridas fora do ambiente hospitalar, têm como causa as bactérias da flora microbiana intestinal normal dos indivíduos, representadas, principalmente, pela *Escherichia coli*, da ordem *Enterobacteriales*. Fazem parte desta ordem os gêneros *Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus* e *Enterobacter*, denominados enterobactérias (BAUMGARTEN, *et al.*, 2011).

A *Escherichia coli* aparece como causa de ITU em 75 a 90% dos casos. Em segundo lugar aparece o *Staphylococcus saprophyticus*, entre 5 e 15% dos casos, e por fim, enterais como o *Proteus* sp e a *Klebsiella* sp (NICOLLE, 2008; PEREIRA; BORDIGNON, 2011).

Outros estudos demonstraram que a *Escherichia coli* também é a mais frequente na etiologia da bacteriúria assintomática em gestantes, representando 59-76% dos casos, assim como a *Klebsiella pneumoniae*, responsável por 9-14%, e o *Enterococcus faecalis*, 3-4% das infecções. Os *Staphylococcus* spp correspondem ao restante dos casos (ÇELEN, *et al.*, 2011; DARZÉ; BARROSO; LORDELO, 2011).

1.1.1.6 Mecanismos de defesa do hospedeiro nas ITUs

A urina tem propriedades que contribuem significativamente para a defesa do indivíduo contra infecções, destacando-se a presença de anticorpos e a proteína de Tamm-Horsfall, secretada pelos rins. Esta última é a proteína mais abundante na urina. Consiste numa glicosilfosfatidil-inositol composta por 616 aminoácidos. Dado o seu elevado teor em resíduos de manose favorece a aderência de *Escherichia coli*

uropatogênicas, portadoras de fímbrias do Tipo 1, o que facilita a sua remoção das vias urinárias (SAÊMANN, 2005).

A elevada concentração de ureia e ácidos orgânicos também dificulta a formação de meio propício ao desenvolvimento de micro-organismos nos tecidos e na mucosa do sistema excretor. Soma-se ainda o fato de que o pH ácido da urina normal se constitui por si só um fator protetor contra a multiplicação bacteriana (EDUARDO; GAVA, 2012).

Em geral, pouco antes do desenvolvimento de infecções vesicais, um número crescente de bactérias fecais coloniza a área ao redor do meato urinário. Se a população de bactérias se tornar suficientemente grande, os micro-organismos podem penetrar na uretra e bexiga, superando os mecanismos normais de defesa do hospedeiro (DALBOSCO; SROUGI; DALL'OGGIO, 2003).

No início de um processo infeccioso sempre predomina a resposta inata, pois a primeira resistência que um patógeno deve transpor é a barreira mecânica, que se estiver íntegra e em plenas condições de normalidade impede a entrada de agentes estranhos. A mucosa geniturinária, quando fisiologicamente conservada, bloqueia a penetração tecidual de patógenos, pela própria descamação natural. O uroepitélio tem leucócitos com atividade fagocítica e o fluxo miccional periódico, com esvaziamento vesical completo, produzem um efeito “wash-out”, isto é, impedem a fixação de bactérias, mecanicamente, na bexiga e na uretra (PINOTTI; FONSECA; BAGNOLI, 2005).

A eliminação dos micro-organismos gram-negativos envolve o sistema complemento e a produção local de imunoglobulinas (IgA) da mucosa contra a superfície das células bacterianas. Resposta imune humoral, específica e adquirida, é mediada por anticorpos do tipo IgM e IgG. Os anticorpos urinários se ligam a estruturas bacterianas, como fímbrias e os antígenos O e K bacterianos, de forma a facilitar sua destruição. A atuação da IgM, em geral, ocorre por dois mecanismos básicos: citotoxicidade celular dependente de anticorpo (CCDA) e/ou ação antitoxina (EDUARDO; GAVA, 2012).

1.1.1.7 Mecanismos de patogenicidade dos agentes etiológicos das ITUs

Os mecanismos envolvidos na patogenicidade dependem da espécie bacteriana envolvida na infecção, mas na maior parte dos casos não há invasão da

mucosa do trato urinário inferior. Os sintomas da infecção decorrem da multiplicação dos micro-organismos na superfície das células do uroepitélio e do próprio processo inflamatório local (DALBOSCO; SROUGI; DALL'OGGIO, 2003). Assim, os fatores mais comuns relacionados aos processos patogênicos, considerando as espécies mais frequentes na sua etiologia, estão descritos a seguir.

Escherichia coli: É o principal agente etiológico das ITUs, com estirpes denominadas *Escherichia coli* uropatogênicas (UPECs). Expressam diversos fatores de virulência como adesinas, toxinas e antígenos “O” e “K”. Algumas adesinas são fimbriais, sendo mais importantes, a fímbria tipo “1” (FimH) e a fímbria P (PapG), localizadas na membrana externa bacteriana. Estas fímbrias reconhecem receptores do epitélio vesical e podem permitir aderência, invasão e multiplicação bacteriana no meio intracelular, induzindo processos inflamatórios na uretra, bexiga ou até mesmo nos rins (EDUARDO; GAVA, 2012).

Klebsiella pneumoniae: Sua patogenicidade associa-se à estrutura química da cápsula polissacarídica, que dificulta a fagocitose, e na capacidade desta bactéria em aderir à estruturas de acolhimento em tecidos do hospedeiro. Portanto, são elementos importantes para o desenvolvimento de infecções. Assim como na *Escherichia coli*, a fímbria 1 está presente na *Klebsiella pneumoniae* e tem papel determinante para as ITUs, pelo aumento da aderência às células uroepiteliais (STRUVE; BOJER; KROGFELT, 2008).

Proteus mirabilis: demonstrou-se que as fímbrias denominadas MR/P constituem fatores de virulência importantes nos mecanismos de patogenicidade desta espécie, visto que proporcionam aderência do patógeno ao uroepitélio, o que facilita a colonização da bexiga (EDUARDO; GAVA, 2012; ZUNINO *et al.*, 2003).

Staphylococcus aureus: os principais fatores de virulência desta espécie são os constituintes da superfície celular e toxinas. A presença da proteína A e cápsula polissacarídica dificulta o processo de fagocitose. A proteína A é capaz de ligar-se à porção “Fc” das imunoglobulinas G (IgG), impedindo a ligação de tais anticorpos aos fagócitos. As adesinas contribuem para a fixação da bactéria em mucosas. Um sinal característico de infecção por estafilococos é o surgimento de abscesso acompanhando o processo inflamatório (CHENG; *et al.*, 2009).

Staphylococcus epidermidis: proteínas com propriedades de elastase são descritas como capazes de degradar componentes do sistema imune do hospedeiro. A formação de camadas bacterianas em superfícies e tecidos pode ocorrer através

de moléculas polissacarídicas como a *polysaccharide intercellular adhesin* (PIA) e proteínas extracelulares como a *accumulation associated protein* (AAP), sendo, portanto, fatores de virulência (COSTA, *et al.*, 2009).

Streptococcus do grupo B (*S. agalactiae*): adere eficientemente ao epitélio vaginal e urinário das mulheres. O ácido lipoteicóico e outras adesinas promovem a ligação desta bactéria às proteínas da superfície de células e da matriz extracelular como a fibronectina e a laminina. A cápsula bacteriana é um dos principais fatores de virulência da bactéria, protegendo-a da fagocitose nos tecidos do hospedeiro. Aproximadamente 20% a 40% das gestantes são colonizadas na vagina por *S. agalactiae* e podem sofrer infecções (TEIXEIRA; DUARTE; TRABULSI, 2005).

1.1.1.8 Epidemiologia das ITUs

As ITUs estão entre as mais comuns de todas as infecções tratadas na prática clínica em todo o mundo. São as principais causas de consulta e internação em indivíduos das mais diversas idades (ALTAMIRANO; DAMIÁN; ZESATI, 2010).

A maior prevalência se concentra em três grupos: a) crianças com até seis anos; b) mulheres sexualmente ativas; c) idade >60 anos (SROUGI, 2005).

Na idade reprodutiva a incidência de infecção urinária é aproximadamente 30 vezes mais frequente em mulheres que em homens (ALTAMIRANO; DAMIÁN; ZESATI, 2010). Neste grupo, as cistites atingem 10% das mulheres a cada ano, e 35% a 50% delas serão acometidas até o final de suas vidas. Relações sexuais aumentariam em 60 vezes as chances de cistite nas primeiras 48 horas após a atividade sexual (SROUGI, 2005). Estima-se que entre 18 e 40 anos de idade, 10 a 20% da população feminina terá ITU sintomática, ao menos uma vez (NICOLLE, 2001).

Após os 50 anos de idade, esta relação de proporção entre os casos em homens e mulheres começa a diminuir significativamente, principalmente por conta do aumento das ITUs masculinas, geralmente secundárias à obstruções causadas por hiperplasia da próstata (ALTAMIRANO; DAMIÁN; ZESATI, 2010).

Durante a gestação, 5 a 10% das mulheres desenvolvem algum tipo de ITU (HERRÁIZ, 2005). Bacteriúria assintomática é a situação mais frequente (2-10%), seguida da cistite aguda (1-1,5%) e por fim, a pielonefrite aguda (0,5 a 2%) (FIGUEIREDO; GOMES; CAMPOS, 2012).

1.1.1.9 ITUs durante a gestação

Na gestação as ITUs constituem uma das condições mais frequentes, com alto risco de consequências maternas e fetais se não forem adequadamente tratadas. O fato pode ser justificado pelas alterações hormonais, imunológicas e anátomo-fisiológicas que facilitariam a ascensão e a virulência de micro-organismos eventualmente presentes no trato urinário materno (DUARTE, *et al*, 2008).

O aumento na taxa de filtração glomerular renal reduz a capacidade dos rins de concentrar a urina e, por consequência, implica na excreção de quantidades menores de potássio e maiores de glicose, aminoácidos e produtos da degradação de hormônios, o que diminui a atividade antibacteriana urinária (FIGUEIREDO; GOMES; CAMPOS, 2012).

Níveis hormonais mais elevados promovem relaxamento da musculatura lisa dos ureteres, facilitando a ascensão de bactérias nos ductos do sistema excretor (aumento de progesterona) e favorecendo a adesão de bactérias como cepas de *Escherichia coli* ao uroepitélio, via sistema de adesinas tipo 1 (hiperestrogenismo) (FIGUEIREDO; GOMES; CAMPOS, 2012).

A dilatação das pelves renais e dos ureteres a partir da décima segunda semana da gravidez resulta em compressão dos ureteres e aumento do calibre dos vasos pélvicos (FIGUEIREDO; GOMES; CAMPOS, 2012; FIGUERÓ-FILHO *et al.*, 2009). Esse fato, aliado à pressão do útero no segmento intravesical ureteral e à compressão da bexiga pela projeção do volume uterino em expansão representa um fator importante na redução do tônus vesical. Tais alterações de natureza mecânica favorecem a estase e o refluxo urinário e dificultam o esvaziamento completo da bexiga. Assim, um volume residual de urina pode se acumular, a cada micção, e servir de reservatório para o crescimento microbiano, contribuindo para a instalação de infecções (FIGUEIREDO; GOMES; CAMPOS, 2012).

Percebe-se ainda que a urina da gestante tem pH mais alcalino, o que também favorece o crescimento bacteriano no trato urinário. Portanto, a infecção urinária é considerada comum na gravidez (BAUMGARTEN *et al.* 2011).

As complicações que envolvem as ITUs em gestantes são diversas como o abscesso perinefrético, trabalho de parto pré-termo, anemia, endometrite e choque séptico, podendo evoluir para falência de múltiplos órgãos e óbito materno. Além disso, registra-se ainda a possibilidade de baixo peso ao nascer e de morte fetal

(DUARTE *et al.*, 2008; SALCEDO *et al.*, 2010). Nas infecções causadas por estirpes de *Streptococcus* do grupo B, existe associação com intercorrências como a ruptura prematura pré-termo de membranas, parto pré-termo e sépsise neonatal precoce (MOLLER, *et al.*, 1984).

Porém a ocorrência destes problemas diminui se houver identificação e tratamento dos casos no menor tempo possível, o que torna muito importante o diagnóstico precoce e a terapia correta (RICO; CRUZ, 2002; JACOCIUNAS; PICOLI, 2007). Daí a necessidade de parâmetros para a padronização de protocolos terapêuticos adequados ao tratamento de ITUs durante a gestação (DUARTE *et al.*, 2008; SALCEDO *et al.*, 2010).

1.1.1.10 Bacteriúria assintomática na gestação

Caracteriza-se pela presença de bacteriúria na ausência de sintomas. Entre as gestantes, a incidência varia de 5 a 10% e, sem tratamento adequado, progride para pielonefrite aguda em aproximadamente 20 a 40% das gestantes, aumentando as chances de parto pré-termo (CORREIA *et al.*, 2007; SAMPAIO; CUNHA; MAGARINHO, 2008). Não existe, contudo, evidência científica que sustente a associação entre bacteriúria assintomática e outras complicações gestacionais como a pré-eclâmpsia e morte fetal (FIGUEIREDO; GOMES; CAMPOS, 2012).

Assim, suas consequências danosas à mãe e ao feto, e a capacidade de evitar resultados indesejados com tratamento adequado justificam seu rastreamento durante a gestação (DARZÉ; BARROSO, LORDELO, 2011). O rastreio se procede através da urocultura, trimestralmente, mas na presença de fatores predisponentes, o exame deve ser mensal (FIGUEIREDO; GOMES; CAMPOS, 2012).

As situações que podem predispor a bacteriúria assintomática são: idade avançada, baixo nível socioeconômico, multiparidade e história de ITUs na infância. Acredita-se que a maior parte das gestantes portadoras de bacteriúria assintomática já possuía essa infecção no momento da concepção (BAUMGARTEN *et al.*, 2011). Outros possíveis fatores de risco relacionados seriam a anemia falciforme, diabetes e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), sendo que a baixa imunidade é a provável causa (DARZÉ; BARROSO, LORDELO, 2011). O diagnóstico laboratorial da bacteriúria assintomática se define por duas amostras consecutivas de urina com isolamento da mesma espécie bacteriana, em

concentrações superiores a 10^5 Unidades Formadoras de Colônia por mililitro de urina - UFC/mL (BAUMGARTEN *et al.*, 2011; NISHIURA; HEILBERG, 2009).

1.1.1.11 Diagnóstico das ITUs

Para o diagnóstico clínico das ITUs, na mulher, o quadro de cistite não complicada se caracteriza por sintomas de início súbito como a disúria e o aumento da frequência e/ou urgência miccional, com sensação de esvaziamento vesical incompleto. Em alguns casos pode ocorrer dor suprapúbica e hematúria. Nos casos de pielonefrite, os sinais e sintomas incluem dor no flanco ou abdominal, febre, mal estar geral e calafrios, além de anorexia, náusea e vômitos, frequentemente associados a desidratação em graus variáveis. Ainda são possíveis cefaleia e taquipneia, e, em extrema gravidade, a septicemia (DUARTE *et al.*, 2008).

Os testes rápidos de urina permitem uma análise imediata de elementos urinários que podem indicar possível infecção, com utilidade para uma decisão de início de terapia empírica. Esses elementos são revelados por reações colorimétricas com uso de tiras reagentes. Alguns parâmetros úteis para auxiliar no diagnóstico da cistite aguda são a leucocitúria (prova da esterase leucocitária) e a presença ou ausência de nitritos, avaliada através do teste de redução de nitratos (FIGUEIREDO; GOMES; CAMPOS, 2012). Embora tenha alta especificidade (97% a 100%), o teste de nitrito é de baixa sensibilidade (50%), podendo apresentar resultados falso-positivos quando a urina está contaminada por germes vaginais ou então muito concentrada. O teste da esterase de leucócitos possui uma baixa sensibilidade e especificidade (25%) e também pode resultar em falso-positivos. Portanto, ambos ainda são considerados bastante limitados para triagem diagnóstica mais apurada (BAUMGARTEN *et al.*, 2011).

A bacterioscopia consiste na observação microscópica da urina corada (coloração da amostra pelo método de Gram), sendo o melhor dos testes rápidos disponíveis para a triagem de infecção urinária. Tem satisfatória especificidade e sensibilidade, mas não supera a urocultura, que continua sendo o teste de referência para este fim. Ainda assim, a urocultura apresenta alguns inconvenientes, como o alto custo, a demanda de tempo para cultivo e crescimento bacteriano, além da necessidade de laboratórios qualificados e profissionais muito bem treinados para a sua execução (BAUMGARTEN *et al.*, 2011).

Deste modo, o diagnóstico laboratorial definitivo de ITU se estabelece somente pela urocultura, procedendo-se a sua leitura e interpretação de acordo com os critérios de Kass (1956), conforme a quantidade de colônias crescidas em meios apropriados. Segundo Kass (1956, 1957), amostras urinárias com número igual ou maior que 100.000 (UFC/mL) podem ser consideradas compatíveis com ITU (ALTAMIRANO; DAMIÁN; ZESATI, 2010).

1.1.1.12 Tratamento farmacológico das ITUs bacterianas na gestação

Inicialmente é preciso observar que diversas espécies de enterobactérias estão se tornando resistentes aos antibióticos, incluindo os principais agentes das ITUs como a *Escherichia coli*, o *Proteus* sp e a *Klebsiella pneumoniae* (NABER *et al.*, 2008). Estes micro-organismos são frequentemente resistentes a uma variedade de antimicrobianos geralmente recomendados no tratamento de infecções por gram-negativos, tais como as cefalosporinas, as fluoroquinolonas e as sulfonamidas. Os dados relativos à fatores de risco, características clínicas e opções terapêuticas para estas infecções são escassos e como consequência a quantidade de antibióticos disponíveis contra este grupo de bactérias vem diminuindo (BAÑO *et al.*, 2008).

Em geral, a antibioticoterapia deve considerar a urocultura, que permite a identificação do(s) provável(eis) agente(s) responsável(eis) pela infecção, além do teste de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA), que testa a suscetibilidade destes micro-organismos diante de antimicrobianos selecionados conforme a(s) espécie(s) bacteriana(s) encontrada(s) em cada caso. Assim a escolha terapêutica tem maior chance de êxito para efeito bactericida ou bacteriostático para eliminar a infecção. No entanto, apesar de transitória, uma terapia empírica é quase sempre necessária como tentativa de regressão rápida de sintomas desconfortáveis, sobretudo para as mulheres (BAUMGARTEN *et al.*, 2011).

O tratamento empírico consiste em iniciar a medicação antimicrobiana ainda na ausência de um resultado de TSA. Porém deve ter como base o quadro clínico apresentado, justificando-se nas mulheres com dor ou sensação de ardência na micção, urgência ou aumento da frequência urinária, caracterizando quadro muito sugestivo de ITU desde que leucorreia e irritação vaginal não estejam presentes (CARVALHO; ZERINGOTA, 2005). Mas é fundamental que o tratamento tenha início somente após a coleta da amostra destinada à urocultura com TSA em laboratório

de análises clínicas, a fim de se evitar os resultados falso-negativos por conta da interferência antimicrobiana que pode mascarar a infecção (RUBIN *et al.*, 1992).

Além do quadro clínico, as prescrições empíricas devem se basear no perfil de sensibilidade dos micro-organismos para os antimicrobianos disponíveis, conforme dados epidemiológicos globais e locais, atualizados, a fim de se evitar a seleção de cepas resistentes (BAIL; ITO; ESMERINO, 2006; NARCISO *et al.*, 2011).

Quanto às opções terapêuticas, as penicilinas e algumas cefalosporinas representam melhor nível de segurança na gestação e são utilizadas sem maiores riscos, como a amoxicilina, a ampicilina e a cefalexina. Contudo as espécies resistentes são cada vez mais frequentes e vem ganhando importância para a comunidade internacional, como a *Escherichia coli* produtora de beta-lactamase de espectro estendido (BLEE) (BAÑO *et al.*, 2008). Além disso, cepas de espécies gram-positivas como o *Staphylococcus* spp e *Enterococcus* spp multirresistentes tem surgido em muitas regiões do mundo, neutralizando a eficácia dos beta-lactâmicos (TAVARES, 2000).

Alguns antimicrobianos mais eficazes tem seu uso limitado ou controverso por questões de segurança gestacional e outros não são posologicamente cômodos para os pacientes, pois o tratamento pode durar 3, 5, 7 ou 10 dias (BRASIL, 2010).

A nitrofurantoína apresenta risco de hemólise neonatal e por isso deve ser evitada nas últimas semanas da gestação (FIGUEREDO; GOMES; CAMPOS, 2012). A eritromicina pode ser hepatotóxica em doses altas, pois na gravidez o fígado torna-se mais sensível aos agentes que alteram o metabolismo proteico (DEL FIOLE; GERENUTTI; GROppo, 2007). A vancomicina, estreptomicina e aminoglicosídeos podem ter efeito ototóxico e nefrotóxico para o feto e o aztreonam é um fármaco relativamente recente e, portanto, há poucos estudos sobre a sua toxicidade; seu uso pode estar associado à exantemas e elevação de transaminases hepáticas (RICO, CRUZ, 2002).

O cloranfenicol reduz a glucoronil transferase hepática e após o sétimo mês gestacional pode produzir a “Síndrome do Neonato Cinza”, que se caracteriza por hipotermia, colapso circulatório, cianose e descontrole respiratório, com índices altos de mortalidade. A associação sulfametoxazol-trimetoprim tem relação com alterações no armazenamento de ácido fólico e possibilidade de ação teratogênica. A ocorrência de Kernicterus também se soma aos seus riscos, especialmente no primeiro trimestre da gestação (RICO, CRUZ, 2002).

A tetraciclina pode alcançar, no feto, até 50% da concentração plasmática materna. Se administrada após o quarto mês pode ter ação quelante para o cálcio. A competição por esse mineral em zonas de formação de ossos novos e dos dentes implica em descoloração do esmalte dental, além da possibilidade de cataratas e anomalias congênitas de membros superiores (RICO, CRUZ, 2002).

As quinolonas atuam sobre a síntese de ácidos nucléicos por inibição da DNA-girase, e, por conseguinte, podem exercer efeito citostático sobre o embrião. Assim estariam, em princípio, contra-indicados em mulheres grávidas, salvo nos casos em que o benefício supera os eventuais riscos, de acordo com os critérios do médico assistente (RICO, CRUZ, 2002).

Diante deste cenário naturalmente restritivo para o uso de antimicrobianos na gestação, a busca por fármacos que ofereçam segurança e que sejam capazes de associar eficácia com menor tempo de tratamento torna-se muito importante para reforçar ou ampliar as alternativas terapêuticas nos casos de infecção (DEL FIOLE; GERENUTTI; GROppo, 2007).

Neste sentido, a farmacoterapia apropriada para ITUs durante a gestação depende fundamentalmente de investigações periódicas sobre a suscetibilidade dos micro-organismos diante dos antimicrobianos disponíveis (CORREIA *et al.*, 2007). Os estudos epidemiológicos e experimentais podem fornecer parâmetros para a padronização de protocolos terapêuticos adequados e com melhores chances de êxito (DUARTE *et al.*, 2008; SALCEDO *et al.*, 2010).

1.1.1.13 Uso de fosfomicina no tratamento de ITUs durante a gestação

Embora a taxa de introdução de novos antimicrobianos no mercado seja limitada, alguns fármacos mais antigos como a fosfomicina ainda podem, pelo menos, fornecer uma solução temporária para a resistência emergente, desde que mantenham eficácia contra cepas patogênicas atuais, inclusive em relação às enterobactérias responsáveis pela maior parte das infecções urinárias, sobretudo a *Escherichia coli* (FALAGAS *et al.*, 2008).

A fosfomicina foi descoberta na Espanha em 1969, isolada em processo de fermentação de espécies de *Streptomyces* nos laboratórios da Merck Sharp & Dohme (MSD) e da Companhia Espanhola de Penicilina e Antibióticos (CEPA). Atualmente é produzida sinteticamente (POPOVIC, *et al.*, 2010).

O espectro antimicrobiano da fosfomicina é considerado largo, pois age contra diversos patógenos anaeróbios e uma variedade de bactérias gram-positivas e gram-negativas (POPOVIC *et al.*, 2010). Deriva quimicamente do ácido fosfônico, sendo classificada como ácido 1,2-epoxipropilfosfônico com atividade bactericida. (MARTINEZ; SANCHEZ, 2007). É especialmente ativo contra *Escherichia coli* e outros patógenos dos gêneros *Citrobacter* spp, *Enterobacter* spp, *Klebsiella* spp, *Serratia* spp e *Enterococcus* spp (PATEL; BALFOUR; BRYSON, 1997).

Em sua forma farmacêutica para uso oral (sal trometamol), a fosfomicina tem biodisponibilidade de 34-41%, com meia-vida média de cinco a sete horas. Após dose oral é excretada na urina de forma inalterada. O pico de concentração urinária ocorre em cerca de quatro horas, permanecendo elevados (>128 mg/L) durante 24 até 48 horas, o que seria suficiente para inibir micro-organismos patogênicos do trato urinário. A erradicação bacteriana é de 75 a 90% entre o quinto e o décimo primeiro dia após o tratamento (PATEL; BALFOUR; BRYSON, 1997).

O mecanismo de ação foi proposto por Kahan e colaboradores em 1974 (POPOVIC *et al.*, 2010). Consiste no bloqueio das fases iniciais da síntese da parede celular, sobretudo quando o pH do meio é ácido (PEDREIRA *et al.*, 2003). O fármaco entra nas células de bactérias sensíveis por meio de dois sistemas de transporte distintos: o sistema L-alfa-glicerofosfato e o sistema de captação via hexose-fosfato. Na sequência inibe a síntese de peptidoglicano e a formação de ácido N-acetilmurâmico (MICHALOPOULOS; LIVADITIS; GOUGOUTAS, 2011).

O índice de reações adversas é de aproximadamente 8%. Entretanto, 97,5% destas são leves e transitórias, dispensando intervenções clínicas. As mais comuns são náuseas, dispepsia, dor abdominal e diarreia (MICHALOPOULOS; LIVADITIS; GOUGOUTAS, 2011).

Em caso de cistites não complicadas e de bacteriúria assintomática, uma única dose oral de três gramas pode ser tão efetiva quanto o tratamento padrão com 500mg de amoxicilina-clavulanato a cada oito horas, durante sete dias, por via oral. (ESTEBANEZ *et al.*, 2009; SOARES; NISHI; WAGNER, 2006). Deste modo, os estudos sobre a sensibilidade dos micro-organismos diante de antimicrobianos seguros e de posologia cômoda, em áreas determinadas, contribui com a produção de dados epidemiológicos atualizados que subsidiam as prescrições médicas para o tratamento das ITUs no período gestacional e favorece os princípios do uso racional de antimicrobianos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar o perfil de suscetibilidade *in vitro* de bactérias isoladas de amostras de urina de gestantes com ITU frente ao antimicrobiano fosfomicina trometamol.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar as bactérias mais frequentemente envolvidas nas ITU de mulheres gestantes;
- Relacionar os antimicrobianos mais frequentemente empregados nos testes de sensibilidade (TSA) para micro-organismos isolados em urina de mulheres com infecção urinária durante a gestação;
- Demonstrar experimentalmente o perfil de sensibilidade e resistência *in vitro* de bactérias causadoras de infecção urinária gestacional frente à fosfomicina trometamol;
- Verificar se existe associação entre o percentual de micro-organismos sensíveis à fosfomicina e a idade das gestantes que desenvolvem infecções do trato urinário.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

1ª Etapa: Estudo epidemiológico com delineamento transversal, referente à coleta dos seguintes dados vinculados ao resultado de crescimento bacteriano nas uroculturas e das respectivas gestantes nos laboratórios participantes, localizados no Município de Tubarão: idade da paciente, contagem de colônias bacterianas isoladas, espécie(s) identificada(s) e grupo de antimicrobianos testados.

2ª Etapa: Estudo experimental, referente ao teste de suscetibilidade *in vitro* das bactérias isoladas na urocultura frente ao antimicrobiano fosfomicina trometamol.

3.2 POPULAÇÃO E AMOSTRAGEM

Foi realizado um censo dos exames de urocultura e TSA realizados nos laboratórios de análises clínicas do Município de Tubarão, em amostras de gestantes, no período entre setembro de 2012 e maio de 2013. As uroculturas com crescimento bacteriano (positivas), bem como os dados referentes à identificação das espécies isoladas e o grupo de antimicrobianos utilizados para o TSA foram obtidos nos seis laboratórios de análises clínicas estabelecidos em Tubarão (SC). Assim, a população foi formada pelo total de pacientes gestantes com exames de urocultura considerada positiva e realizados nos laboratórios clínicos participantes, no período estabelecido.

A estimativa do número absoluto de resultados a compor os dados finais do censo foi obtida por meio de cálculo amostral, levando-se em conta o número médio anual de nascidos vivos na cidade de Tubarão (SC), que é 2.470 e representa o total aproximado de gestações ocorridas neste município a cada período de 12 meses. Esta média foi calculada pelo número absoluto registrado anualmente na última década (2001-2010), extraídos do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC), disponível via link no Portal do Ministério da Saúde na internet (www.saude.gov.br) ou diretamente no endereço [HTTP://tabnet.datasus.gov.br](http://tabnet.datasus.gov.br) (MS/SVS/DASIS/DATASUS). Visto que a coleta de dados foi realizada em menor tempo (nove meses), a média foi corrigida para o valor proporcional correspondente,

resultando no valor 1.853 gestações. Foi aplicado então o percentual de prevalência de infecções urinárias na gravidez segundo a literatura científica, equivalente a 10% (HERRÁIZ, 2005), considerando-se, portanto, uma população de 186 gestantes.

A partir desta análise, foi utilizado o software *Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health* (OpenEpi), versão 2.3.1, disponível *on line* através do site www.openepi.com (acessado em 08 de julho de 2012) para o cálculo definitivo do número amostral estimado. Assim ficou estabelecido o número de 126 amostras necessárias para um intervalo de confiança de 95%, conforme demonstra o Quadro 1:

Quadro 1 – Tamanho da amostra para a frequência na população

Tamanho da população (população finita ou fcp) – (N):	186
Frequencia % hipotética do fator do resultado na população (p)	50% +/-5
Limites de confiança como % de 100 (absoluto +/-%) (d):	5%
Efeito de desenho (para inquéritos em grupo - EDFF):	1
Tamanho da amostra (n para vários intervalos de confiança)	
Intervalo de confiança (%)	Tamanho da amostra (%)
95%	126
80%	88
90%	111
97%	134
99%	146
99,9%	159
99,99%	166
Equação: Tamanho da amostra $n = [EDFF * Np(1-p)] / [(d^2 / Z^2_{1-\alpha/2} * (N-1) + p*(1-p)]$	

Fonte: *Open Source Statistics for public Health* (2013).

3.2.1 Critérios de inclusão e exclusão

Critério de inclusão: gestantes residentes do Município de Tubarão (SC), com cultura de urina caracterizada por bacteriúria significativa e compatível com ITU conforme a classificação de Kass, independente da sintomatologia, pois não se obteve acesso às informações clínicas (sinais e sintomas).

Como critérios de exclusão, ficou definido o desprezo de amostras nas seguintes condições: a) culturas desidratadas, pois sugerem tempo prolongado de armazenagem (inadequadas para as análises); b) culturas contendo possíveis contaminantes, como colônias de fungos, uma vez que podem confundir a contagem

e a caracterização do agente na observação macroscópica; e, c) culturas realizadas apenas para identificação microbiana, com TSA ausente.

3.3 PROCEDIMENTOS DE COLETA DOS DADOS (1ª ETAPA)

Conforme os procedimentos de rotina dos laboratórios envolvidos, a partir do sistema de cadastro protocolar das pacientes para a realização do exame de cultura de urina, foi possível detectar as que estavam em gestação e calcular a idade pela subtração entre a data do exame e a data de nascimento. As seguintes informações sobre as culturas positivas foram fornecidas ao pesquisador: a) espécie bacteriana identificada; b) contagem estimada de bactérias (em UFC/mL ou bactérias/mL) na amostra; c) antimicrobianos testados e os resultados do TSA. As placas de cultura bacteriana foram destinadas à etapa experimental do estudo.

3.4 COLETA DAS AMOSTRAS E PARTE EXPERIMENTAL (2ª ETAPA)

Observados os critérios de exclusão, as amostras (culturas) selecionadas foram levadas ao Laboratório Didático de Microbiologia da Universidade do Sul de Santa Catarina, situado na policlínica do campus de Tubarão (SC), onde as colônias bacterianas (isoladas e identificadas no laboratório de origem) foram utilizadas para a realização do teste de sensibilidade ao antimicrobiano fosfomicina, de acordo com o método de Kirby-Bauer descrito por Marshall (1995). Para a execução deste método foram adotados os procedimentos conforme padronização internacional do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), definida no documento M100-S23 referente à sua atualização mais recente.

No método de Kirby-Bauer, para se realizar o TSA, procede-se ao preparo de uma suspensão bacteriana em solução salina fisiológica (0,9% de cloreto de sódio) estéril, com turbidez equivalente a escala 0,5 de McFarland. Com auxílio de swab estéril e, pela técnica de espalhamento, inocula-se a suspensão em placas de petry de agar com meio de cultura de Müller-Hinton (solidificado), próprio para testes de sensibilidade a antimicrobianos. Sobre o meio adiciona-se pequeno(s) disco(s) de papel filtro saturado(s) com quantidade conhecida de antimicrobiano. Cada placa então é incubada a $35^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ por 18-24 horas. O antimicrobiano difunde-se radialmente no agar e caso seja capaz de inibir o micro-organismo inoculado, faz

surgir uma área circular onde não haverá crescimento bacteriano no entorno do disco, chamada de “zona” ou “halo” de inibição. O diâmetro do halo é o parâmetro de classificação do micro-organismo em “sensível”, “intermediário” ou “resistente” ao antimicrobiano testado (MARSHALL, 1995).

A concentração de antimicrobiano no disco, bem como os valores do diâmetro do halo formado para a classificação estão definidos pelo documento M100-S23 do CLSI, e tem como base os estudos de Concentração Inibitória Mínima (CIM). Foi utilizado o SENSIBIODISC CECON Fosfomicina® para antibiograma, na concentração padrão de 200 mcg do fármaco, aprovado no Ministério da Saúde (Registro nº 10000600103) para testes em bactérias gram-positivas e gram-negativas isoladas do trato urinário humano.

Quanto ao diâmetro do halo formado, o documento preconiza a seguinte interpretação: 1) maior ou igual a 16 mm – o micro-organismo deve ser considerado “sensível”; 2) de 13 até 15 mm – o micro-organismo deve ser classificado como sendo “intermediário” (suscetibilidade parcial); e 3) menor ou igual a 12 mm – o micro-organismo deve ser classificado como “resistente” à fosfomicina (CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE, 2013).

3.5 VARIÁVEIS EM ESTUDO

O Quadro 2 apresenta as variáveis utilizadas neste estudo.

Quadro 2 – Variáveis relacionadas ao estudo

	Variáveis	Natureza	Operacionalização
Variáveis independentes	Idade da gestante	Quantitativa contínua	Em anos completos (média e desvio padrão e comparação de médias pelo teste t de Student)
	Espécies bacterianas identificadas	Qualitativa nominal (politômica)	Relacionadas pelo nome científico
	Fármacos antimicrobianos testados no TSA.	Qualitativa nominal (politômica)	Relacionados pelo nome genérico
	Unidades formadoras de colônias	Quantitativa discreta	Em números inteiros por mL de urina
Variável Dependente	Sensibilidade e resistência dos micro-organismos à fosfomicina	Qualitativa nominal (dicotômica)	Classificação conforme padronização CLSI (1. Sim. 2. Não)

Fonte: Elaboração do autor, 2013.

3.6 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados referentes à idade das gestantes, quantidade de cada espécie bacteriana identificada e número de unidades formadoras de colônias, bem como a quantidade de espécies sensíveis ao antimicrobiano fosfomicina, foram registrados em planilha do *Excel*® (Microsoft Office 2007) e apresentados com o emprego de estatística descritiva (descrição tabular ou paramétrica) e gráfica. A análise estatística foi realizada através do *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS, v.20.0).

O teste t de Student foi utilizado para a comparação de médias de idade entre as gestantes com infecção por micro-organismos sensíveis e aquelas com infecção por micro-organismos resistentes à fosfomicina. O nível de confiança estabelecido foi de 95%.

3.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

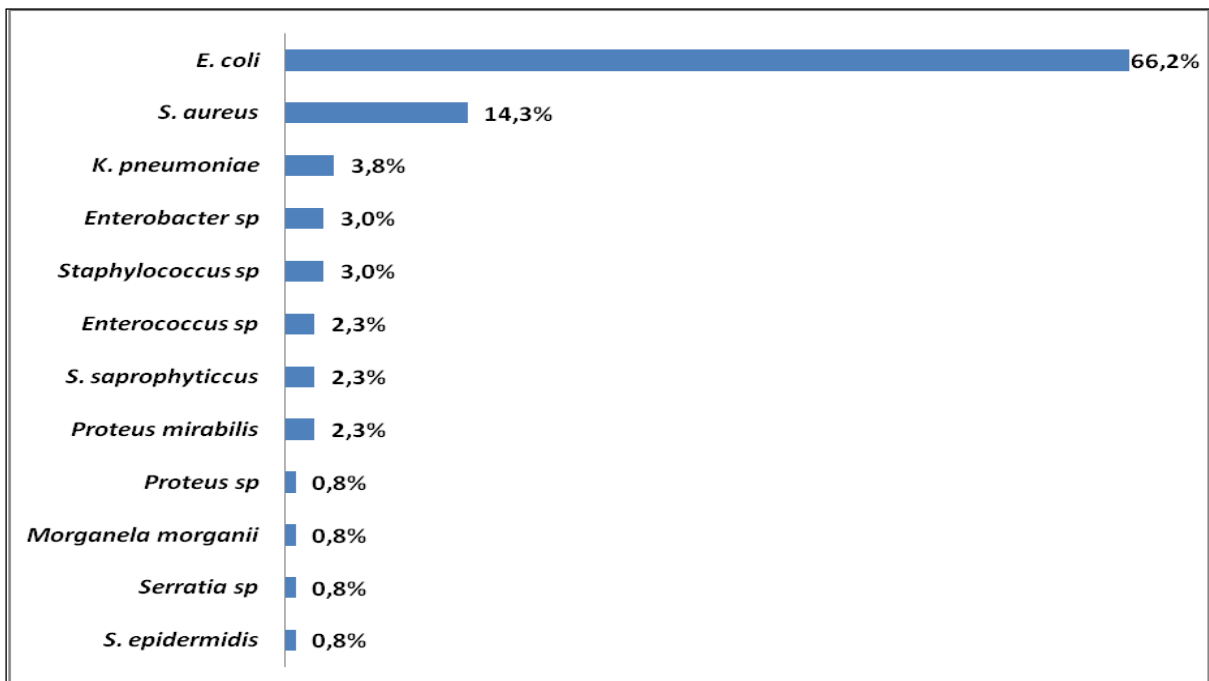
Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Sul de Santa Catarina – CEP/UNISUL em parecer com o código de registro 12.289.4.01.III (ANEXO A).

4 RESULTADOS

Durante o período do estudo os laboratórios participantes disponibilizaram 139 amostras para a etapa experimental. No entanto, três amostras foram excluídas porque o TSA não foi realizado no laboratório de origem, somente a urocultura com identificação do respectivo micro-organismo responsável pela ITU. Em duas outras amostras ocorreu a suspeita de contaminação da placa por fungos, o que poderia interferir no processo experimental e, por isso, também foram desprezadas, resultando em 3,6% de perdas. Assim 134 amostras de qualidade satisfatória e com informações completas e necessárias para efetiva análise foram incluídas no estudo.

A idade das gestantes incluídas no estudo variou entre 15 e 40 anos, com média de 26,7 (DP=6,2) anos de idade. O micro-organismo mais frequente identificado como causa de ITU foi a *Escherichia coli*, seguido pelo *Staphylococcus aureus*, conforme apresentado no Gráfico 1.

Gráfico 1 – Micro-organismos responsáveis pelas ITUs, isolados nas amostras das gestantes e identificados nos laboratórios participantes do estudo - (n=134)



Fonte: Elaboração do autor, 2014.

Os principais antimicrobianos testados para os micro-organismos isolados nos laboratórios que participaram do estudo foram ácido nalidíxico, ampicilina, sulfazotrim, ciprofloxacina, norfloxacina e nitrofurantoína (Tabela 1).

Tabela 1 – Antimicrobianos empregados nos TSAs e seus respectivos percentuais relativos de sensibilidade conforme o número de amostras testadas - (n=134)

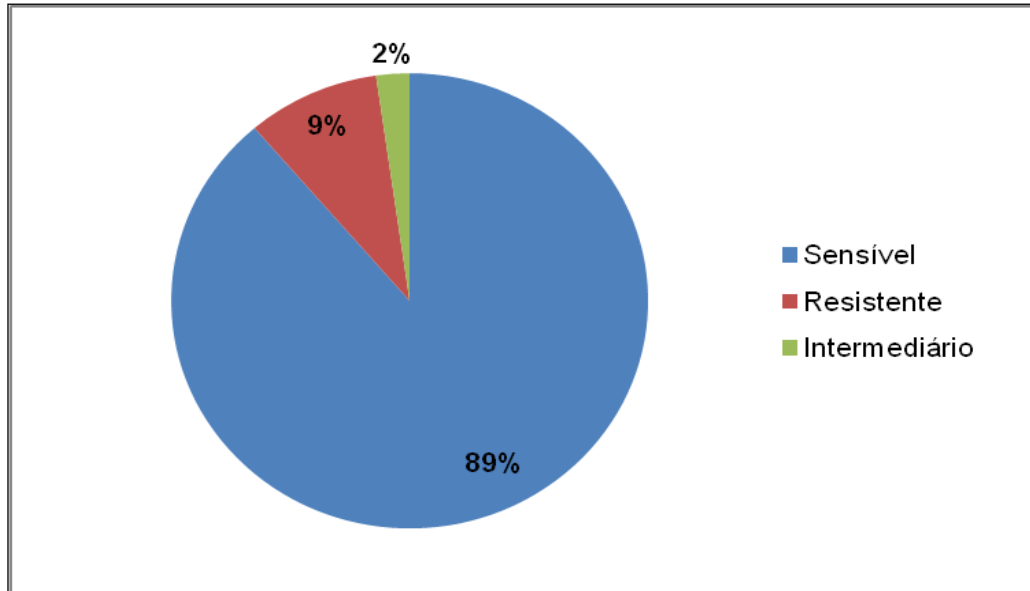
Antimicrobianos testados	Número de amostras testadas (n)	Percentual de sensibilidade (%)
Fosfomicina*	134	88,0
Ciprofloxacino	131	93,9
Nitrofurantoína	126	72,2
Sulfazotrim	117	71,8
Norfloxacino	72	94,4
Ampicilina	62	62,9
Ácido Nalidixico	60	50,0
Ácido Pipemídico	59	28,8
Levofloxacino	50	88,0
Cefadroxil	50	90,0
Gentamicina	45	24,4
Cefoxitina	39	97,4
Amoxicilina	38	10,5
Imipenen	37	91,9
Amicacina	35	20,0
Cefalotina	28	53,6
Tetraciclina	24	87,5
Cefalexina	23	95,6
Cefepime	22	100,0
Cloranfenicol	10	90,0
Ceftriaxona	6	100,0
Amoxicilina/Ácido Clavulâmico	5	80,0
Piperazobactan	4	100,0
Merapenem	3	100,0
Aztreonan	2	100,0
Oxacilina	2	100,0
Penicilina G	2	100,0
Vancomicina	2	100,0
Cefazolina	1	100,0
Ertapenem	1	100,0
Linezolid	1	100,0
Eritromicina	1	0,0

Fonte: Elaboração do autor, 2014.

*Resultado proveniente da parte experimental deste estudo.

A fosfomicina se mostrou sensível no teste experimental para a maioria dos agentes isolados e identificados, conforme apresentado no Gráfico 2. Entre os casos classificados como resistentes ou intermediários apareceram cepas de *Escherichia coli* (9,1%; n=8), *Staphylococcus aureus* (15,8%; n=3), *Staphylococcus* sp (50,0%; n=2), *Enterococcus* sp (33,3%; n=1) e *Staphylococcus saprophyticus* (33,3%; n=1).

Gráfico 2 – Percentual de micro-organismos sensíveis, resistentes e intermediários frente à fosfomicina na etapa experimental, classificados conforme padronização do CLSI - (n=134)



Fonte: Elaboração do autor, 2014.

As gestantes com ITU causada por micro-organismos que foram sensíveis à fosfomicina apresentaram média de idade de $26,6 \pm 6,2$ anos, enquanto naquelas com ITU causada por micro-organismos resistentes, a média de idade foi de $27,2 \pm 6,3$, com valor de $p = 0,731$. Portanto, não foi possível demonstrar associação entre o percentual de bactérias sensíveis à fosfomicina e a idade das gestantes que desenvolveram ITU ($p > 0,05$).

A partir destes dados e, considerando que as espécies *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* foram os micro-organismos isolados com maior frequência, as análises foram concentradas nos antimicrobianos mais seguros na gestação, selecionados com base nas informações da literatura científica e na classificação de risco do FDA, conforme recomenda Del Fiol, Gerenutti e Groppo (2007).

O perfil de sensibilidade, em percentuais relativos, das bactérias identificadas com maior frequência no estudo (*Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*), frente ao grupo de antimicrobianos mais seguros no período gestacional e administrados pela via oral são apresentados nas Tabelas 2 e 3 a seguir.

Tabela 2 – Perfil de sensibilidade da *Escherichia coli*, em percentual relativo, frente ao grupo de antimicrobianos de uso oral, considerados seguros na gestação

Antimicrobianos	n	Sensíveis (% relativo)	Resistente/Intermediário (% relativo)	Duração do tratamento para BA e Cistites
Cefalexina	15	93,3	6,7	3-10 dias ¹
Fosfomicina	88	90,9	9,1	Dose única ²
Cefadroxil	27	88,9	11,1	3 dias ³
Amoxicilina/Acido Clavulâmico	5	80,0	20,0	3-5 dias ²
Ampicilina	37	64,9	35,1	3-10 dias ¹
Amoxicilina	22	13,6	86,4	3-10 dias ¹

Fonte: Elaboração do autor, 2014.

(1) De acordo com Brasil. Ministério da Saúde (2010).

(2) De acordo com Grabe *et al.* (2010).

(3) De acordo com Sociedade Brasileira de Infectologia (2004).

BA: Bacteriúria Assintomática

Tabela 3 – Perfil de sensibilidade do *Staphylococcus aureus*, em percentual relativo, frente ao grupo de antimicrobianos de uso oral, considerados seguros na gestação

Antimicrobianos	n	Sensíveis (% relativo)	Resistente/Intermediário (% relativo)	Duração do tratamento para BA e Cistites
Cefadroxil	6	100,0	0	3 dias ³
Cefalexina	2	100,0	0	3-10 dias ¹
Fosfomicina	19	84,2	15,8	Dose única ²
Ampicilina	6	83,3	16,7	3-10 dias ¹
Amoxicilina	14	7,1	92,9	3-10 dias ¹
Amoxicilina/Acido Clavulâmico	-	Não aplicável	Não aplicável	3-5 dias ²

Fonte: Elaboração do autor, 2014. (*) De acordo com Altamirano; Damián; Zesati (2010).

(1) De acordo com Brasil. Ministério da Saúde (2010).

(2) De acordo com Grabe *et al.* (2010).

(3) De acordo com Sociedade Brasileira de Infectologia (2004).

BA: Bacteriúria Assintomática

5 DISCUSSÃO

A *Escherichia coli* foi o micro-organismo identificado na maioria dos casos, ratificando os achados de outros estudos no Brasil (SOARES; NISHI; WAGNER, 2006) e em países da Europa (NARCISO *et al.*, 2011; NABER *et al.*, 2008; GARIN *et al.*, 2005) e da Ásia (ÇELEN *et al.*, 2011), que apontam para o predomínio desta espécie nas ITUs comunitárias em mulheres de diferentes faixas etárias, gestantes (JACOBIUNAS; PICOLI, 2007; PEREIRA; BORDIGNON, 2011) e não gestantes (SILVA *et al.*, 2008).

Além de compor a flora microbiana normal intestinal, a *Escherichia coli* é capaz de invadir e ascender ao uroepitélio e permanecer no trato urinário por conta de seus fatores estruturais facilitadores de adesão (EDUARDO; GAVA, 2012), o que justifica seu predomínio quando comparada a outras espécies da mesma família (enterobacteriaceae), também responsáveis por ITUs (NARCISO *et al.*, 2011).

Dentre os gram-positivos, o percentual encontrado de *Staphylococcus aureus* chegou a quase 15% das amostras. Trabalho semelhante que analisou 120 amostras de urina de homens e mulheres com suspeita clínica de ITU, em Unidade de Saúde de Curitiba (PR), encontrou percentual próximo, já que esta espécie foi isolada em 18,2% dos casos (SOARES; NISHI, WAGNER, 2006). Entretanto estes achados divergem de outros estudos, pois o *Staphylococcus aureus* vem sendo considerado raro agente de ITUs comunitárias e, em geral são responsáveis por menos de 4% dos casos (HORNER, 2006; CORREA *et al.*, 2007; SILVA *et al.*, 2008). No atual contexto, está mais intimamente associado ao uso de cateter vesical em área hospitalar e, portanto, aparece com maior frequência em ITUs nosocomiais (MUDER *et al.*, 2006). Os resultados contraditórios demandam esclarecimento por meio de novos estudos epidemiológicos nas áreas geográficas abrangidas. Neste caso torna-se imprescindível o emprego de técnicas adequadamente selecionadas e precisas para a correta identificação das espécies (O'HARA, 2005). O presente estudo não teve o objetivo de analisar os critérios e métodos de identificação bacteriana nos laboratórios envolvidos, o que caracteriza uma de suas limitações.

Na etapa experimental a fosfomicina se mostrou útil *in vitro* contra a maioria das cepas e espécies bacterianas identificadas nas amostras, respaldando os achados de diversos outros autores em trabalhos semelhantes (HERNÁNDEZ; GARCIA; MUÑOZ, 2009; PALOU *et al.*, 2011; PEDREIRA, *et al.*, 2003) o que

contribuiu para uma correlação positiva com a sua eficácia *in vivo*. Andrade *et al.*, (1994) obteve 88% de cura clínica de ITU em gestantes tendo administrado dose única de três gramas de fosfomicina trometamol, por via oral. Ainda observaram que esta posologia não influenciou o desenvolvimento dos conceptos e que os efeitos adversos ocorreram em menos de 10% dos casos, limitando-se a náusea ou vômito. Em outro estudo clínico, multicêntrico, chegou-se a 97,3% de cura em mulheres com cistite aguda não complicada e também na dose única de três gramas pela mesma via (FERREIRA, 2003).

Quanto ao desempenho dos demais antimicrobianos, considerando o fato de que as amostras refletiram ITUs comunitárias na gestação, e que, em geral este público é tratado com antimicrobianos por via oral (SCHNERR; SMAILL, 2008), a análise foi focada em fármacos mais frequentemente prescritos para gestantes, nas formas orais, de acordo com a literatura. Assim destacam-se as penicilinas (DEL FIOLE; GERENUTTI; GROppo, 2007), cefalosporinas (DEL FIOLE; GERENUTTI; GROppo, 2007) e nitrofurantoína (SCHNERR; SMAILL, 2008). As duas primeiras classes são as mais seguras e de baixa toxicidade (RICO, CRUZ, 2002) embora a primeira tenha maior possibilidade de provocar reações alérgicas, praticamente imprevisíveis (DEL FIOLE; GERENUTTI; GROppo, 2007). A nitrofurantoína tem sido associada à anemia hemolítica do recém-nato quando usada no último trimestre gestacional (SALCEDO, 2010; RICO CRUZ 2002), apesar de ser a escolha apropriada nos casos recorrentes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA, 2011). As quinolonas são uma alternativa de 2ª linha, pois estão classificadas na categoria “C” do Food and Drug Administration (FDA) (NAHUM; UHL; KENNEDY, 2006) e seu uso é controverso pelo risco de danos às cartilagens das articulações fetais (DEL FIOLE; GERENUTTI; GROppo, 2007; RICO; CRUZ, 2002; FIGUEREDO; GOMES; CAMPOS, 2012).

Uma análise geral mostra que o ciprofloxacino e a nitrofurantoína foram testados para a maioria das amostras, alcançando, ambos, o número amostral calculado (126) e necessário para representar adequadamente a população no período do estudo. Assim, são válidos para efeito de comparação com a atividade da fosfomicina testada na etapa experimental.

Levando-se em conta o valor amostral absoluto (100%; n=134), o ciprofloxacino teve desempenho semelhante ao da fosfomicina. Em contrapartida, para a nitrofurantoína o percentual de amostras com bactérias resistentes chegou

próximo de um terço das amostras testadas, o que a deixou mais distante do desempenho da fosfomicina em relação ao primeiro. Em estudo retrospectivo, Koch *et al.* (2008) também encontrou alta taxa de resistência (22,3%) de uropatógenos à nitrofurantoína.

Para o *Staphylococcus aureus*, a amoxicilina não associada ao ácido clavulâmico (inibidor de beta-lactamases) se mostrou com baixo desempenho, uma vez que o percentual de resistentes foi relativamente elevado. Porém nos TSAs a amoxicilina associada ao inibidor de beta-lactamases não foi testada na rotina dos laboratórios participantes, em nenhum dos casos, constituindo um fator limitante para conclusões. Contudo, segundo Martinez e Sanchez (2007) os beta-lactâmicos podem agir sinergicamente com a fosfomicina, *in vivo*, contra o *Staphylococcus aureus*, incluindo estirpes resistentes à Oxacilina.

Para as cepas de *Escherichia coli*, a amoxicilina não associada ao ácido clavulâmico, bem como a ampicilina, mostraram percentuais relativos de resistência acima de 20%, enquanto as cefalosporinas e a amoxicilina associada ao ácido clavulâmico tiveram melhor desempenho, com percentuais de sensibilidade iguais ou acima de 80%. No entanto, o número de amostras testadas para estes últimos não se aproximou do total de amostras em que esta espécie foi identificada, tornando pouco útil uma análise comparativa com a fosfomicina. De todo modo, o aparecimento de cepas produtoras de Beta-lactamases de Espectro Estendido (BLEE) vem aumentando entre as enterobactérias comunitárias e nosocomiais (HERNANDES; GARCIA; MUÑOZ, 2009).

Além de outros fatores, o problema da resistência bacteriana deve ser observado no aspecto dos mecanismos adaptativos desenvolvidos ao longo do tempo. As penicilinas e seus derivados são os mais antigos antimicrobianos existentes e vem sendo utilizados na clínica há mais de meio século (DEL FIOLE; GERENUTTI; GROppo, 2007). Mostravam-se altamente eficazes pela atividade contra cocos gram-positivos e foram largamente empregados desde a Segunda Grande Guerra. Porém a produção de beta-lactamases ocorre em aproximadamente 90% das cepas de *S. aureus* no mundo todo, atualmente (MONTEIRO, 2009).

Chama atenção o fato de que os TSAs realizados nos laboratórios de origem não demonstraram o emprego da fosfomicina para as amostras analisadas. Por isso os resultados de seu desempenho foram todos obtidos através da etapa experimental deste estudo, exclusivamente.

No contexto do uso racional de antimicrobianos, a escolha de um fármaco a ser prescrito deve considerar segurança, eficácia, via e formas farmacêuticas mais adequadas, além de priorizar o menor tempo possível de tratamento (PALOU, *et al.*, 2011). Nas infecções não complicadas do trato urinário inferior, a fosfomicina pode ser eficaz para o tratamento em dose única por via oral (ESTEBANEZ *et al.*, 2009). Além disso está classificada na categoria “B” do Food and Drug Administration (FDA) (FIGUEIREDO; GOMES; CAMPOS, 2012), sendo portanto, seguro na gestação. Os demais antimicrobianos frequentemente prescritos por serem igualmente seguros na gestação, em geral são administrados em doses múltiplas para o tratamento de ITUs, como a amoxicilina com ácido clavulâmico (875mg/125mg, a cada 12 horas, por 3-5 dias) (GRABE *et al.*, 2010), cefadroxil (500mg a cada 12 horas, por 3 dias) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA, 2004), cefalexina (500mg a cada 6 horas, por 3-10 dias) e ampicilina (500mg, a cada 6 horas, por 3-10 dias) (BRASIL, 2010). Neste sentido, a inclusão da fosfomicina em TSA de uroculturas realizadas nos laboratórios médicos poderia predizer ou não a sua utilidade como opção terapêutica nas ITUs, uma vez que este exame deve direcionar a antibioticoterapia definitiva (MAIER; ABEGG, 2007).

Convém salientar que o estudo foi centrado nas informações fornecidas pelos laboratórios participantes, sem contato direto com as clientes cujas amostras foram incluídas nas análises. Portanto não foram coletados ou analisados dados clínicos adicionais sobre estas gestantes, tais como: uso prévio de antimicrobianos, idade gestacional, comorbidades e, em especial, a conduta médica para o tratamento dos casos. Estas informações poderiam ser correlacionadas com a resposta clínica e eventuais desfechos, como por exemplo recidivas ou reinfecções. Desta forma contradiriam ou confirmariam *in vivo* o potencial de eficácia da fosfomicina, com melhor compreensão sobre o efeito de interferentes e outros elementos relacionados às situações individuais.

Por outro lado, os resultados experimentais mantêm a fosfomicina como opção para uso empírico nas cistites em gestantes, conforme recomendam as diretrizes da Sociedade Brasileira de Infectologia e Sociedade Brasileira de Urologia. Na maioria dos casos a terapia empírica se faz muito necessária para acelerar a remissão dos sintomas e evitar a progressão da infecção, pelo menos enquanto se processa a cultura e o TSA da amostra no laboratório de análises (BAUMGARTEM, *et al.*, 2011).

No Brasil ainda são escassas as pesquisas referentes ao progresso temporal da resistência antimicrobiana dos uropatógenos nos indivíduos adultos da comunidade (KOCH, *et al.*, 2008). A partir disso, abre-se a oportunidade para novas pesquisas que explorem melhor este campo. Afinal, o conhecimento do perfil local de sensibilidade e resistência microbiana é essencialmente importante para orientar a escolha correta dos antimicrobianos para uso empírico em ITUs na gestação (BAIL; ITO; ESMERINO, 2006; KOCH *et al.*, 2008).

6 CONCLUSÃO

Com base nos resultados do presente estudo, pode-se concluir que a *Escherichia coli* e o *Staphylococcus aureus* foram as principais espécies bacterianas identificadas na etiologia das ITUs nas gestantes residentes no município do estudo.

Os antimicrobianos mais utilizados nos testes de sensibilidade para os micro-organismos identificados foram: ácido nalidixico e pepimídico, cefalosporinas (cefadroxil), penicilinas (amoxicilina e ampicilina), nitrofurantoína, sulfazotrim e quinolonas (ciprofloxacino, norfloxacino e levofloxacino). A fosfomicina não apareceu nos TSAs realizados pelos laboratórios participantes.

A fosfomicina testada experimentalmente apresentou sensibilidade de 88% entre as bactérias causadoras de ITUs em gestantes, e não houve diferença significativa entre estes resultados de sensibilidade e a idade das mulheres que desenvolveram infecção.

6.1 PERSPECTIVAS FUTURAS

Muito embora o desenvolvimento de novos antimicrobianos tenha se tornado lento nos últimos anos, a redução da pressão seletiva sobre as bactérias pela renúncia, por algum tempo, do uso de antimicrobianos antigos, pode se revelar eficaz para que determinadas estirpes voltem a ser suscetíveis a estes mesmos antimicrobianos no futuro. Nestes casos estaria caracterizada uma alternativa ao fenômeno da resistência antimicrobiana crescente, não somente no Brasil, mas em todo o mundo.

A partir deste cenário, percebe-se a necessidade de novos estudos regionais experimentais ou de coorte referente aos perfis de sensibilidade e resistência dos micro-organismos causadores de ITUs frente aos antimicrobianos disponíveis, pois facilitam a compreensão da distribuição geográfica destes agentes e implicam na revisão de critérios que definem as terapias mais apropriadas, especialmente em gestantes. Assim, as constantes investigações sobre o tema produzirão referências que permitem justificar ou mesmo readequar condutas e/ou procedimentos laboratoriais e profissionais no campo do diagnóstico e do tratamento das ITUs. As ações neste sentido tendem a contribuir para o uso racional de medicamentos, sobretudo para indicação de antimicrobianos no período gestacional.

REFERENCIAS

- Altamirano AE, Damián RF, Zesati RV. Infecção de vias urinárias em la mujer embarazada: importancia del escrutínio de bacteriuria asintomática durante la gestación. *Perinatol Reprod Hum*. 2010; 24(3):182-6.
- Andrade J, Lopes CMC, Silva DC, Ribeiro MGC, Souza JEMR. Emprego de fosfomicina trometamol em dose única para tratamento de infecções não complicadas do trato urinário em cardiopatas, gestantes e não gestantes: estudo controlado. *J Bras Ginecol*. 1994; 104(9):345-51.
- Bail L, Ito CAS, Esmerino LA. Infecção do trato urinário: comparação entre o perfil de susceptibilidade e a terapia empírica com antimicrobianos. *RBAC*. 2006; 38(1):51-6.
- Baño JR, Alcalá JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, *et al*. Community infections caused by Extended-Spectrum β -Lactamase–Producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med*. 2008; 168(17):1897-902.
- Baumgarten MCS, Silva VG, Mastalir FP, Klaus F, Azevedo PA. Infecção urinária na gestação: uma revisão da literatura. *UNOPAR Cient Cienc Biol Saúde*. 2011; 13 (Esp):333-42.
- Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS [Internet]. Informações de Saúde. Estatísticas vitais. Mortalidade e nascidos vivos: nascidos vivos desde 2000. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2012. [acesso em 2012 Jun 10]. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>>.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Manual técnico: gestação de alto risco. Brasília, 2010.
- Carvalho FJW, Zeringota RG. Tratamento da infecção não complicada do trato urinário. *Rev Bras Med*. 2005; 31(2):52-6.
- Çelen S, Oruç AS, Karayalçın R, Saygan S, Unlü S, Polat B, *et al*. Asymptomatic bacteriuria and antibacterial susceptibility patterns in an obstetric population. *ISRN Obstet Gynecol*. 2011; 2011(24):1-4
- Cheng AG, Kim HK, Burts ML, Krausz T, Schneewind O, Missiakas DM. Genetic requirements for *Staphylococcus aureus* abscess formation and persistence in host tissues. *The FASEB Journal*. 2009; 23:3393-3404.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twenty-third informational supplement. [internet]. 2013 jan [acesso em 2013 mar 21]; 33(1):S23 1-205. file:///C:/Users/Elia/Downloads/CLSI%202013%20M100-S23.pdf
- Correia C, Costa E, Peres A, Alves M, Pombo G, Estevinho L. Etiologia das infecções do tracto urinário e sua susceptibilidade aos antimicrobianos. *Acta Med Port*. 2007; 20(6):543-9.

Costa A, Henriques M, Oliveira R, Azeredo J. The role of polysaccharide intercellular adhesin (PIA) in *Staphylococcus epidermidis* adhesion to host tissues and subsequent antibiotic tolerance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009; 28:623-9.

Costa L, Príncipe P. Infecção do tracto urinário. *Rev Port Clin Geral*. 2005; 21:219-25.

Dalbosco V, Srougi M, Dall'oglio M. Infecções do trato urinário. *Rev Bras Med*. 2003; 60(6):320-36.

Darzé OI, Barroso U, Lordelo M. Preditores clínicos de bacteriúria assintomática na gestação. *Rev Bras Ginecol. Obstet*. 2011; 33(8):196-200.

Del Fiol FS, Gerenutti M, Groppo FC. Terapêutica antimicrobiana durante a gestação. *Rev Bras Med*. 2007; 64(3):111-9.

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

Eduardo JC, Gava IA. O uso de vacinas na profilaxia das infecções do trato urinário. *J Bras Nefrol*. 2012; 34(2):178-183.

Estebanez A, Pascual R, Gil V, Ortiz F, Santibáñes M, Barba CP. Fosfomycin in a single dose versus a 7-day course of amoxicillin-clavulanate for the treatment of asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009; 28(12):1457-64.

Falagas ME, Kanellopoulou MD, Karageorgopoulos DE, Dimopoulos G, Rafailidis PI, Skarmoutsou ND, *et al*. Antimicrobial susceptibility of multidrug-resistant gram negative bacteria to fosfomycin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008; 27(6):439-43.

Ferreira A. Estudo multicêntrico com fosfomicina trometamol em cistites agudas não complicadas em dose única. *Rev Bras Med*. 2003; 60(11):889-92.

Figueiredo A, Gomes G, Campos A. Urinary tract infection in pregnancy: diagnosis, treatment and prevention. *Acta Obstet Ginecol Port*. 2012; 6(3):124-33.

Figueró-Filho E, Bispo AMB, Vasconcelos MM, Maia MZ, Celestino FG. Infecção do trato urinário na gestação: aspectos usuais. *Femina*. 2009; 37(3):165-71.

Fihn S, Latham RH, Roberts P; Running K, Stamm, WE. Association between diaphragm use and urinary tract infection. *JAMA*. 1985; 254(2):240-5.

Garin, JAL, Santos JP, Costa MS, Álvares CS, Mas AG. Evolución de la resistencia antibiótica em las infecciones urinarias adquiridas em la comunidad. *Rev Clin Esp*. 2005; 205(6):259-264.

Hernández MS, Garcia JA, Muñoz JL. Actividad *in vitro* de fosfomicina frente a enterobacterias de origen urinário productoras de betalactamasas de espectro extendido. *Rev Esp Quimioter*. 2009; 22(1):25-29.

Herráiz MA, Hernández A, Asenjo E, Herráiz I. Infecção Del Tracto Urinario em la Embarazada. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23(4):40-46

Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents*. 2001; 17(4):259-68.

Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton AE, *et al.* A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med*. 1996; 335(7):468-74.

Hörner R, Vissotto R, Mastella A, Salla A, Meneghetti B, Dal Forno NLF, *et al.* Prevalência de micro-organismos em infecções do trato urinário de pacientes atendidos no Hospital Universitário de Santa Maria. *RBAC*. 2006; 38(3):147-150.

Jacociunas LV, Picoli SU. Avaliação de infecção urinária em gestantes no primeiro trimestre de gravidez. *RBAC*. 2007; 39(1):55-7.

Kass EH. Assymptomatic infections of the urinary tract. *Trans Assoc Am Phys*. 1956; 69: 56-4.

Kass EH. Bacteriuria and the diagnosis of infections of the urinary tract. *Arch Intern Med*. 1957; 100(5):709-14.

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

Maier CR, Abegg MA. Avaliação da utilização de antibióticos por profissionais de saúde na população da cidade de Toledo, Paraná, Brasil. *Arq Ciênc Saúde Unipar*. 2007; 11(1):19-26.

Marshall JR. *Microbiologia: manual de laboratório clínico*. São Paulo: Santos Livraria; 1995. 160p.

Martinez JA, Sanchez F. Mecanismo de acción de los antibióticos. *Ag Salud Pub*. 2007; 1.660:28-34.

Michalopoulos AS, Livaditis IG, Gougoutas V. The revival of fosfomycin. *Int J Infect Dis*. 2011; 15(11):732-9.

Moller M, Thomsen AC, Borch K, Dinesen K, Zdravkovic M. Rupture of fetal membranes and premature delivery associated with group B streptococci in urine of pregnant women. *Lancet*. 1984; 2839:469-470.

Monteiro EO. Resistência bacteriana. *Rev Bras Med*. 2009; (66):3-6.

Muder RR, Brennen C, Rihs JD, Wagener MM, Obman A, Stout JE, *et al.* Isolation of staphylococcus aureus from the urina tract: association of isolation with symptomatic urinary tract infection and subsequent staphylococcal bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2006; 42(1):46-50.

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(5):1164-75.

Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. Antibiotic Use in Pregnancy and Lactation: What Is and Is Not Known About Teratogenic and Toxic Risks. 2006; 107(5):1120-1138.

Narciso A, Fonseca F, Cerqueira SA, Duarte A. Susceptibilidade aos antibióticos de bactérias responsáveis por cistites não complicadas: estudo comparativo dos isolados de 2008 e 2010. *Acta Urológica*. 2011; 1:16-21.

Nicolle L. Epidemiology of urinary tract infection. *Infect Med*. 2001; 18:153-162.

Nicolle LE. Uncomplicated urinary tract infection in adults including uncomplicated pyelonephritis. *Urol Clin North Am*. 2008; 35(1):1-12.

Nishiura JL, Heilberg IP. Infecção Urinária. *Rev Bras Med*. 2009; 66(12):5-12.

O'Hara CM. Manual and Automated Instrumentation for Identification of *Enterobacteriaceae* and Other Aerobic Gram-Negative Bacilli. *Clin Microbiol Rev*. 2005; 18(1):147-162.

Open Source Statistics for public Health. Sample size for a proportion or. [Internet]. 2013; [acesso em 2013 abr 30]. Descriptive Study. Disponível em: <http://www.openepi.com/OE2.3/SampleSize/SSPropor.htm>

Palou J, Pigrau C, Molina I, Ledesma JM, Ângulo J. Etiologia y sensibilidad de los uropatógenos identificados en infecciones urinarias bajas no complicadas de la mujer (Estudio ARESC): implicaciones en la terapia empírica. *Med Clin (Barc)*. 2011; 136(1):1-7.

Patel SS, Balfour JA, Bryson HM. Fosfomicin trometamine: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as a single-dose oral treatment for acute uncomplicated lower urinary tract infections. *Adis International*. 1997; 53(4):637-56.

Pedreira W, Anzalone L, Alves M, Cafferatta A. Fosfomicina trometamol: una opción terapéutica válida en infecciones urinarias bajas. *Rev Med Uruguay*. 2003. 19(2):107-16.

Pereira AC, Bordignon JC. Infecção Urinária em Gestantes: Perfil de sensibilidade dos agentes etiológicos de gestantes atendidas pelo SUS na cidade de Palmas (PR). *RBAC*. 2011; 43(2):96-9.

Pinotti JA, Fonseca AM, Bagnoli VR. Tratado de ginecologia: condutas e rotinas da disciplina de ginecologia da faculdade de medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo: Revinter; 2005. 1096p.

Popovic M, Steinort D, Pillai S, Joukhadar C. Fosfomicin: an old, new friend? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010; 29(2):127-42.

Remis RS, Gurwith MJ, Gurwith D, Hargrett-Bean, NT, Layde, PM. Risk factors for urinary tract infection. *Am J Epidemiol.* 1987; 126 (4):685-94.

Ribeiro RM, Rossi P, Pacetta AM, Haddad JM, Pinotti JA. Therapy of uncomplicated urinary tract infections. *Int Urogynecol J.* 2002; 13(3):190-194.

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

Rubin UH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. *Clin Infect Dis.* 1992; 15(Suppl 1):S 216-S27.

Sâemann M, Weichart T, Hôrl W. Tamm-Horsfall protein: a multilayered defense molecule against urinary tract infection. *Eur J Clin Invest.* 2005; 35(4):227-235.

Salcedo MMB, Beitune P, Salis MF, Jiménez MF, Ayub ACK. Infecção urinária na gestação. *Rev Bras Med.* 2010; 67(8):270-3.

Sampaio MM, Cunha AC, Magarinho R. Urinary tract infection in pregnancy. *Acta Obstet Ginecol Port.* 2008; 2(2):84-8.

Santos L, Borges A, Serrano F, Alves MJ, Campos A. Abscesso Renal na Gravidez. *Acta Med Port.* 2006; 19(5):427-30.

Santos V, Nitrini SMOO. Indicadores do uso de medicamentos prescritos e de assistência ao paciente de serviços de saúde. *Rev Saúde Pública.* [Internet]. 2004 dez [acesso em 2013 maio]; 38(6):819-26. <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v38n6/10.pdf>.

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

Silva A, Machado P, Rodrigues V, Duarte A. Bactérias uropatogênicas identificadas de cistites não complicadas de mulheres na comunidade. *Acta Urológica.* 2008; 25(3): 9-14.

Soares LA, Nishi CYM, Wagner, HL. Isolamento das bactérias causadoras de infecções urinárias e seu perfil de resistência aos antimicrobianos. *Rev Bras Med Fam e Com.* 2006; 6(2):84-92.

Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Brasileira de Urologia. [Internet]. 2011. [acesso em 2013 mai 30]. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/bacteriuria_assintomatica.pdf

Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Brasileira de Urologia. [Internet]. 2011. [acesso em 2013 jun 04]. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/033.pdf

Srougi M. Infecções do trato urinário. *Rev Med.* 2005; 84(3-4):102-12.

Struve C, Bojer M, Krogfelt KA. Characterization of *Klebsiella pneumoniae* type 1 fimbriae by detection of phase variation during colonization and infection and impact on virulence. *Infect Immun*. 2008; 76(9):4055-65.

Tavares W. Bactérias gram-positivas problemas: resistência do estafilococo, do enterococo e do pneumococo aos antimicrobianos. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2000; 33(3):281-301.

Teixeira LM, Duarte RS, Trabulsi LR. *Streptococcus agalactiae*. In: Trabulsi LR, Alterthum F, editores. *Microbiologia*. 4. ed. São Paulo: Atheneu; 2005. p. 195-98.

Zunino P, Sosa V, Allen AG, Preston A, Schlapp, G, Maskell DJ. *Proteus mirabilis* fimbriae (PMF) are important for both bladder and kidney colonization in mice. *Microbiology*. 2003; 149(Pt 11):3231-7.

APÊNDICE

APÊNDICE A – Formulário de coleta de informações

FORMULÁRIO PARA COLETA DE INFORMAÇÕES E REGISTRO DOS RESULTADOS EXPERIMENTAIS			
Amostra número: <input style="width: 30px; height: 15px;" type="text"/>	Data da Coleta: / /	Data de Nascimento da gestante: __/__/__	
Espécie(s) bacteriana(s) identificada(s)	Unidades Formadoras de Colônias por mL de urina (UFC/mL)	Diâmetro do halo formado no Teste de Sensibilidade à Fosfomicina (mm)	Interpretação (CLSI)
_____	<input style="width: 40px; height: 15px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 15px;" type="text"/>	_____
_____	<input style="width: 40px; height: 15px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 15px;" type="text"/>	_____
_____	<input style="width: 40px; height: 15px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 15px;" type="text"/>	_____
Antibacterianos testados no TSA (conforme padronização do laboratório de origem)			
1.	2.	3.	4.
5.	6.	7.	8.
9.	10.	11.	12.

ANEXO

**ANEXO A – Parecer Comitê de Ética em pesquisa da Universidade do sul de
Santa Catarina**