

UNIVERSIDADE DE SOROCABA

PRÓ-REITORIA ACADÊMICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Marisol Alves Festa

**UTILIZAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS EM GESTANTES COM
INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO**

**Sorocaba/SP
2011**

Marisol Alves Festa

**UTILIZAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS EM GESTANTES COM
INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO**

Dissertação apresentada à Banca Examinadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba, como exigência parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Fernando de Sá Del Fiol

Sorocaba/SP

2011

Marisol Alves Festa

**UTILIZAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS EM GESTANTES COM
INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO**

Dissertação aprovada como requisito parcial
para obtenção do grau de Mestre no Programa
de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas
da Universidade de Sorocaba.

Aprovado em:

BANCA EXAMINADORA:

Ass.: _____

Pres.: Prof. Dr. Fernando de Sá Del Fiol
Universidade de Sorocaba (UNISO)

Ass.: _____

1º. Exam.: Profª. Drª. Miriam A. A. Cavalcante
Universidade Paulista (UNIP)

Ass.: _____

2º. Exam.: Profa. Drª. Marcela P. Peçanha
Universidade de Sorocaba (UNISO)

Dedico este trabalho a todos que de forma direta ou indireta contribuíram para a finalização desta jornada, principalmente a Deus.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Fernando de Sá Del Fiol, orientador da dissertação, agradeço o apoio, a partilha do saber e as valiosas contribuições para o trabalho.

Aos professores e colegas do curso de mestrado, pelos conselhos e ensinamentos constantes transmitidos.

À pessoa que deu nova dimensão em minha vida, você Má.

A minhas filhas Letícia e Manuela, minha razão de ser.

A minha enteada Lais Fernanda, querida filha.

A minha amada mãe Celeste e aos meus irmãos, presentes nesta fase de minha vida, Estela, Maria Celeste e Domingos, e aos ausentes também, estimulando-me intelectual e emocionalmente.

Aos meus amigos de docência pelo incentivo constante.

O meu profundo e sentido agradecimento a todas as pessoas das UBSs Laranjeiras e Paineiras, Dr Marco Barros, Enfa Selma Brancalhona, equipe do laboratório de microbiologia do Hospital Evangélico, que contribuíram para a concretização desta dissertação.

Agradeço a Deus por ter também inventado a solidão, entidade digna de respeito máximo, porque nela se pode encontrar a própria alma e só então, concluir a obra.

RESUMO

A Infecção do Trato Urinário (ITU) é a principal síndrome infecciosa que acomete as gestantes, expondo-a e ao feto, a riscos que podem ser irreparáveis. Pode-se apresentar de três formas, a saber, como bacteriúria assintomática, cistite também conhecida como ITU baixa ou a pielonefrite conhecida como ITU alta. A grande preocupação gira em torno da opção segura para a realização do tratamento das afecções urinárias. A detecção precoce, já nas primeiras consultas do acompanhamento pré-natal, garante a terapêutica para a bacteriúria assintomática (BA) evitando casos de pielonefrite devido ao desconhecimento do caso. Foi realizado um estudo retrospectivo, epidemiológico, quantitativo, transversal, documental, por meio de análise de dados dos prontuários de pacientes gestantes com urocultura positiva pertencentes à rede pública do município de Sorocaba. O objetivo deste trabalho foi avaliar a utilização dos antimicrobianos prescritos para o tratamento das infecções do trato urinário (ITU) em gestantes e a relação com os agentes causadores e perfil de sensibilidade. A idade média de 24,8 anos (DP 7,38), variando de 13 a 51 anos de idade, foi encontrada na população analisada. Notou-se o predomínio de *Escherichia coli* com cerca de 38% dos casos isolados ($p < 0,05$), diferindo de todos os microrganismos encontrados, seguido de *Staphylococcus aureus* com cerca de 13% dos casos e em terceiro o *Citrobacter diversus*, com cerca de 12% dos casos. Ao avaliar a presença de leucocitúria com o agente, em destaque os Enterococos associados de maneira muito forte em 100% dos casos. A presença de *Candida albicans* no terceiro trimestre gestacional mostrou-se mais prevalente, porém sem significado estatístico ($p = 0,054$). Quanto ao perfil da *Escherichia coli*, não houve nenhum fármaco com resistência total (100%), porém, muito próximo. O que se nota claramente é que com relação aos fármacos de maior segurança, temos opções seguras de tratamento com diminuição considerável para a ampicilina e amoxicilina. As gestantes que estiveram sob terapêutica antimicrobiana durante o primeiro trimestre da gestação, foram todas tratadas com fármacos da categoria B (FDA), com relação ao segundo trimestre gestacional, encontramos 6,90% das gestantes tratadas com fármacos da categoria C (FDA) e, finalmente para o terceiro trimestre de gestação, houve prescrição de fármacos da categoria C em 5,56% das gestantes. Embora a resistência aos fármacos disponíveis não tenha sido elevada, há uma preocupação para os fármacos considerados seguros segundo o FDA.

Palavras-chave: Gestante. Infecção Urinária e Antibioticoterapia.

SUMMARY

Urinary Tract Infection (UTI) is the main infectious syndrome that affects pregnant women, and exposes the fetus, to risks that may be irreparable. It can be presented in three forms, namely as asymptomatic bacteriuria, cystitis or lower UTI and pyelonephritis or ITU high. The major concern involves the safe option to achieve the treatment of urinary disorders. Early detection, since the first medical appoint of prenatal care, provides therapy for asymptomatic bacteriuria (BA) preventing cases of pyelonephritis due to ignorance of the case. We conducted a retrospective, epidemiological, quantitative study, analyzing data from medical records of pregnant patients with positive urine culture belonging to the public system health in the city of Sorocaba. The aim of this study was to evaluate use of antimicrobials for the treatment of urinary tract infections (UTI) in pregnant women and the relationship with the causative agents and sensitivity profile. The pregnant woman average of 24.8 years (SD 7.38), ranging from 13 to 51 years old, was found in the population studied. It was noted the prevalence of *Escherichia coli* in 38% of isolated cases ($p < 0.05$), differing from all the microorganisms found, followed by *Staphylococcus aureus* in 13% of cases and the third place *Citrobacter diversus* in 12% of cases. In assessing the presence of leucocyturia, Enterococci was associated very strongly at 100% of cases. The presence of *Candida albicans* in the third trimester was more prevalent, but not statistically significant ($p = 0.054$). Regards *Escherichia coli* patters of sensibility, there was no drug resistance (100%). The result found shows that agents with greater safety for pregnant women, showed the lowest activity, especially, amoxicillin and ampicillin. Pregnant women who were under antimicrobial therapy during the first trimester of pregnancy, were all treated with drugs in category B (FDA), with respect to the second trimester, we found 6.90% of pregnant women treated with drugs Category C (FDA), and finally to the third trimester of pregnancy, there were prescription drugs in category C in 5.56% of pregnant women. Although the resistance to the available antimicrobial has not been raised, it has a concern for considered antimicrobial safe FDA according to.

Key words: Pregnancy. Urinary tract infection and antibiotic therapy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Tabela 1: Descrição das idades das gestantes estudadas	41
Gráfico 1: Idade das gestantes estudadas	41
Gráfico 2: Microrganismos identificados (%) em gestantes	42
Gráfico 3: Microrganismo identificado e presença de leucocitúria associada ...	44
Gráfico 4: Idade média das gestantes (\pm DP), segundo o microrganismo Identificado	45
Gráfico 5: Idade média gestacional (semanas) (\pm DP), segundo o microrganismo identificado	46
Gráfico 6: Percentual de cepas resistentes/sensíveis de <i>Staphylococcus aureus</i> frente aos antimicrobianos testados	47
Gráfico 7: Percentual de cepas resistentes de <i>Staphylococcus aureus</i> frente aos antimicrobianos testados, segundo categoria do FDA	48
Gráfico 8: Percentual de cepas resistentes/sensíveis de <i>Escherichia coli</i> frente aos antimicrobianos testados	49
Gráfico 9: Percentual de cepas resistentes de <i>Escherichia coli</i> frente aos antimicrobianos testados, segundo categoria do FDA	51
Gráfico 10: Percentual de cepas resistentes/sensíveis de <i>Citrobacter diversus</i> aos antimicrobianos testados	52
Gráfico 11: Percentual de cepas resistentes de <i>Citrobacter diversus</i> frente aos antimicrobianos testados, segundo categoria do FDA	53
Gráfico 12: Classificação da terapêutica instalada (Critério FDA) segundo o trimestre de gestação	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASC – Área Sob a Curva de Concentração

BA – Bacteriúria Assintomática

FDA – Food and Drug Administration

ITU – Infecção do Trato Urinário

IUS – Infecção Urinária Sintomática

SXT – Sulfametoxazol + Trimetoprima

UFC – Unidade Formadora de Colônias

UBS – Unidade Básica de Saúde

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	16
2.1. Anatomia e fisiologia renal durante a gestação.....	16
2.2 Etiopatogenia	17
2.3 Sintomatologia.....	22
2.4 Diagnóstico.....	23
2.4.1 Coleta de espécime	23
2.4.2 Exames laboratoriais	24
2.5 Tratamento..	25
2.5.1 Antibióticos e gestação	27
2.5.2 Protocolos de tratamento da ITUs.....	33
3 OBJETIVOS	37
3.1 Objetivo geral.....	37
3.2 Objetivos específicos.....	37
4 METODOLOGIA.....	38
4.1 Delineamento do estudo	38
4.2 Unidade de análise e período de estudo.....	39
4.3 Critério de inclusão	39
4.4. Sobre a urocultura.....	39
4.5 Procedimentos para a Coleta de Dados	40
4.6 Comitê de Ética	40
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	41
5.1 Sobre as gestantes.....	41
5.2 Microrganismos identificados.....	42
5.3 Leucocitúria e microrganismo.....	44
5.4 Microrganismo e idade da gestante.....	45
5.5 Microrganismo e idade gestacional.....	46
5.6 Sensibilidade dos microrganismos.....	47
5.6.1 Sensibilidade dos <i>Staphylococcus aureus</i>	47

5.6.2 Sensibilidade da <i>Escherichia coli</i>	49
5.6.3 Sensibilidade do <i>Citrobacter diversus</i>	52
5.7 Terapêutica instituída e trimestre gestacional	54
.	
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	56
7 CONCLUSÕES	58
REFERÊNCIAS.....	59
ANEXO A: Autorização para coleta de dados.....	73
ANEXO B: Aprovação Comitê de Ética	74

1 INTRODUÇÃO

A Infecção do Trato Urinário, mais conhecida como ITU, segundo o Projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira é a *afecção que acomete tanto o trato urinário inferior através da cistite, como também podendo simultaneamente ou não, acometer o trato superior onde encontramos a denominada pielonefrite*. É caracterizada pela invasão, mais comumente por bactérias, através da bexiga, próstata, rins e seus coletores (VIEIRA NETO, 2003).

No período gestacional, a infecção urinária se reveste de grande importância e interesse em razão de sua elevada incidência nesse período especial da vida da mulher, sendo uma das doenças infecciosas mais comuns na gestação, acometendo de 5 a 10% das gestantes (HEILBERG; SCHOR, 2003). Em virtude do exposto temos elevado significativamente o número de complicações materno-fetais (MILLAR, 1997).

Durante o período gestacional, ocorrem, no trato urinário transformações anatômicas e fisiológicas que facilitam o desenvolvimento das infecções urinárias sintomáticas e incluem:

- a) dilatação progressiva das pelves renais e ureteres, criando condições de estase urinária que favorece o crescimento bacteriano e facilitando a pielonefrite;
- b) aumento do tamanho renal (em torno de 1,0 cm);
- c) modificação da posição da bexiga que se torna um órgão abdominal e não pélvico;
- d) aumento da capacidade vesical devido à redução do tônus vesical hormônio-mediado;
- e) relaxamento da musculatura lisa da bexiga e ureter progesterona-mediados (DUARTE et al., 2002).

Além das alterações anatômicas e funcionais, a urina passa a ser mais rica em nutrientes como açúcar e aminoácidos, o que propicia um meio de cultura mais rico, facilitando ainda mais o crescimento bacteriano (HEILBERG; SCHOR, 2003).

Dentre as complicações que as ITUs na gestação podem causar, cumpre destacar; restrição de crescimento intra-uterino, recém nascido de baixo peso, óbito perinatal, trabalho de parto e parto prematuro e a ruptura prematura de membranas amnióticas. Alguns estudos têm mostrado que a gestação acompanhada por infecções urinárias está associada ao dobro da mortalidade fetal, quando comparadas à gestações sem ocorrência infecciosa (MC DERMATT et al., 2000).

As infecções urinárias, segundo alguns autores, quando não tratadas em gestantes, estão associadas a um aumento de até 50% no risco de nascidos de baixo peso e de prematuridade, eclâmpsia, anemias e hipertensão, bem como de endometriose pós-parto (CHRISTENSEN, 2000). Segundo fonte do Ministério da Saúde, a infecção urinária é o inconveniente de risco mais comum durante a gestação, tendo um quadro que varia desde a bacteriúria assintomática até o quadro de pielonefrite (BRASIL, 2000).

No momento do diagnóstico clínico de infecção urinária aguda e confirmação com exames laboratoriais, o tratamento demanda urgência, para evitar as complicações como pielonefrite aguda que corresponde 20 a 30% das gestantes bacteriúricas (COELHO et al., 2008).

Durante a gestação, é importante que as pacientes sejam submetidas a exames periódicos de urina, uma vez que a bacteriúria assintomática (BA) ou a infecção urinária sintomática (IUS) repercutem negativamente sobre os índices de morbi-mortalidade perinatal (SCHIEVE, 1994)

Relativamente à prevalência a ITU na gestante é muito variada. Autores sugerem índices de 5% a 10% (ANDRIOLI, 1992; PALÁCIOS et al., 2001), 15% (KRCMERY; HROMEC; DEMEOVA, 2001), chegando a valores de 25% de índice durante o período gestacional (QUIROGA-FEUCHTER et al., 2007).

A ocorrência de ITU, normalmente acontece por via ascendente, a partir da região perineal e com grande frequência, causada por bactérias Gram negativas entéricas. Em ordem de frequência, os agentes mais comumente encontrados como causadores de ITU comunitária são a *Escherichia coli*, o *Staphylococcus saprophyticus*, espécies de *Proteus*, *Klebsiella* e *Enterococcus* (HOOTON, 2000).

O perfil etiológico é semelhante tanto nas infecções do trato urinário inferior (cistite) como nas do trato urinário superior (pielonefrite), quando agudas, não complicadas e de origem comunitária: *Escherichia coli* (70% a 95%), *Staphylococcus saprophyticus* (5% a 20%) e, ocasionalmente, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella sp.* e *Enterococcus* (principalmente *Enterococcus faecalis*). Em se tratando de infecções hospitalares, os agentes mais frequentes são os Gram negativos, incluindo as enterobactérias e os não fermentadores (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter sp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*), os enterococos e os estafilococos (WALSH, 2007). Tais agentes são encontrados em grandes quantidades na urina quando se rompe o equilíbrio entre a sua virulência e a defesa do organismo (JACOBIUNAS; PICOLI, 2007).

Para o tratamento, a abordagem terapêutica das ITU em gestantes, deve estar relacionada com o tipo de infecção, ou seja, se pielonefrite, cistite ou a bacteriúria assintomática, bem como direcionada ao agente causador. Neste sentido, há uma diminuição nas opções terapêuticas, uma vez que o feto poderá sofrer riscos ainda intra-uterinos, com a ação dos fármacos ministrados.

A gestação aumenta o risco de complicações das afecções do trato urinário, estando também a taxa de prematuridade em crianças nascidas de mulheres que tem bacteriúria durante a gestação aumentada em 20-40% (NAJAR,2009).A terapia bem sucedida destas pacientes com infecção urinária assintomática diminui o risco de infecção sintomática em cerca de 80-90%. Portanto, como sugere Najar (2009), “todas as mulheres devem ser rastreadas por duas vezes durante a gestação para bacteriúria assintomática.”

Há ainda hoje, em virtude da falta de utilização de protocolos e informação farmacológica, grandes dúvidas e tratamentos empíricos da ITU na gestação. As

dificuldades envolvem o padrão de segurança dos fármacos envolvidos e sua atuação em relação ao microrganismo isolado (sensibilidade).

Em vista disso, o presente estudo buscou avaliar a utilização de antimicrobianos prescritos para o tratamento das infecções do trato urinário (ITU) em gestantes no município de Sorocaba, confrontando dados de características referentes às gestantes, e aos agentes etiológicos encontrados bem como o perfil de sensibilidade dos mesmos.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Anatomia e fisiologia renal durante a gestação

O sistema urinário possui importante função de homeostasia corporal normal. Dentre as funções do rim, estão: a formação de urina, excreções residuais, regulação de eletrólitos e equilíbrio ácido-básico, controle da pressão arterial, de equilíbrio hídrico entre outros. A urina é formada nos néfrons e a filtração é em nível glomerular. Temos três etapas na formação da urina: filtração, reabsorção e excreção. Os sistemas nervosos simpáticos e parassimpáticos coordenam o enchimento e o esvaziamento da bexiga. Sentimos a sensação de enchimento vesical quando estamos com 100 a 150 mL de urina na bexiga e a sensação de bexiga cheia quando a bexiga chega à metade da capacidade de armazenamento, cerca de 200 a 300 mL nos adultos. A vontade de urinar ocorre quando a bexiga chega a sua capacidade funcional, com aproximadamente 350 mL ou mais. Sua capacidade anatômica é de 1500 a 2000 mL em situações anestésicas, por exemplo (BRUNNER;SUDDARTH, 2005).

O trato urinário feminino, por questões anatômicas, está mais vulnerável à contaminação e conseqüente proliferação bacteriana, haja vista que o processo de contaminação se faz, na maioria das vezes, por via ascendente. Metade das mulheres ao menos, apresentará ao longo da vida, pelo menos um episódio de infecção urinária (BOSCIA, 1987).

Durante o período gestacional, ocorrem inúmeras alterações que modificam o funcionamento do trato urinário e que constituem em sua totalidade a maior gravidade e exposição aos eventos infecciosos que são: aumento do conteúdo de aminoácidos, vitaminas e glicose na urina devido ao aumento da taxa de filtração glomerular das substâncias supracitadas, acarretando em alterações físico-químicas; aumento da progesterona o que causa um maior relaxamento da bexiga favorecendo a estase urinária; pH aumentado propiciando o crescimento bacteriano e ainda alterações do sistema imunológico (LUCENA, 2006).

Em virtude do ganho de peso na gestação o comprimento renal aumenta 1,0 a 1,5 cm. Ocorre a dilatação dos ureteres ao nível da porção localizada acima do rebordo pélvico. Há ainda, na gestante, a tendência à estase urinária e, logo, à infecção. As causas dessa estase ainda não estão bem esclarecidas, mas acredita-se que esteja relacionada aos altos níveis de progesterona, visto que ela pode contribuir com a hipotonia do músculo liso do ureter ou a hipótese de que a veia ovárica dilatada pode exercer compressão do ureter ao nível da pelve, causando dilatação (REZENDE, 1986).

Ainda como alteração devida ao período gestacional, temos um efeito dos hormônios na musculatura lisa uterina. Isto acontece pela preparação em sua ampliação e acomodação dentro da cavidade abdominal, para se adaptar ao crescimento até o final da gestação. O efeito dos hormônios na musculatura urogenital aumenta significativamente o volume residual de urina nos ureteres depois da micção, onde a não gestante terá um volume residual de urina de 5-15 mL. Na gestante, este volume aumenta para aproximadamente 20-60 mL (MONIF, 2005).

2.2 Etiopatogenia

O entendimento da patogenia e epidemiologia das infecções do trato urinário podem facilitar o reconhecimento precoce e a instituição mais rápidas de medidas de prevenção e tratamento. Para uma conduta clínica apropriada no tratamento das infecções do trato urinário, faz-se necessário o conhecimento do número e tipos de bactérias/agentes envolvidos (CAMARGO, 2001).

Tradicionalmente, a ITU é classificada (PEREZ, 2003):

- a) Conforme a síndrome clínica: infecção do trato urinário baixo e infecção do trato urinário alto;
- b) Conforme a presença ou não de fatores complicadores: complicada e não complicada;
- c) Conforme a severidade do quadro: febril e afebril;

- d) Conforme a relação com episódios anteriores: isolada, recorrente ou persistente.

A maioria das infecções urinárias, importante ressaltar, se manifesta sob a forma de infecção baixa afebril e não complicada, classicamente, a cistite aguda da mulher. Já a infecção do trato urinário superior ou alto, a pielonefrite, está freqüentemente associada a fatores complicadores (urológicos ou não), sendo uma situação mais grave, que traz maior repercussão à saúde e, geralmente, exige maior cuidado (TAVARES, 2007).

Dentre as complicações infecciosas urinárias na gestação, destacam-se: a BA (bacteriúria assintomática), a cistite e a pielonefrite.

a) Bacteriúria assintomática:

Caracterizada pela presença de pelo menos 10^5 u.f.c. (unidades formadoras de colônias) por mL de urina do mesmo agente em duas uroculturas, com ausência de sintomas, fator este, que a difere da infecção urinária alta e baixa (LOPES, 2007). É considerado o principal fator para o desenvolvimento de infecções sintomáticas do trato urinário (WROCLAWSKI et al., 2004). Vale ressaltar que cerca de 30% das mulheres gestantes com BA irão desenvolver infecção do trato urinário sintomático (DUARTE et al., 2008).

Os agentes etiológicos associados à bacteriúria assintomática são muito semelhantes em mulheres gestantes e não gestantes. A uretra feminina, relativamente curta, é frequentemente colonizada por organismos do trato gastrointestinal. *Escherichia coli* é o agente mais comum associado tanto à infecção sintomática quanto bacteriúria assintomática, representando 70–80 % dos isolados (HILL, 2005).

b) Cistite:

A cistite, como citada por Monif (2005), é o comprometimento do sistema urinário com presença de bactérias, associada ao envolvimento de

sintomatologia clínica e piúria. Assim como a bacteriúria assintomática, quando não houver a invasão dos microrganismos na mucosa, a hipertermia não aparecerá. Os riscos maternos quando associados à cistite não complicada são baixos, porém, sem a devida importância e tratamento adequado, podem levar à septicemia no neonato ou até mesmo o parto prematuro.

c) Pielonefrite:

Caracteriza-se pela ascensão de agentes do trato urinário inferior aos rins. São quase sempre mais complicadas podendo estar associadas à presença de cálculos renais e boa parte evolui para sepsis, podendo ocasionar cicatriz comprometendo a função renal (FIHN, 2003).

Ronald (1997) relata que a presença de anormalidades estruturais no sistema urinário, como: obstrução, cálculo, fístulas, entre outros, caracterizam a cistite e a pielonefrite como complicadas, merecendo atenção especial frente ao risco materno-fetal.

Dentre os agentes etiológicos responsáveis pelos quadros supracitados, temos, em grande parte dos consensos que as enterobactérias são as principais causadoras de ITU. Isto se deve à colonização existente na região periuretral por agentes de microbiota intestinal e perianal. Os agentes migram por meio da uretra ascendendo à bexiga, principalmente por fatores como o ato sexual, alteração do pH da flora vaginal e pela má higiene (VIEIRA NETO, 2003).

Em publicação recente (ANDABATI; BYAMUGISHA, 2010), os autores isolaram e identificaram microrganismos oriundos de bacteriúria assintomática em gestantes (n=218). A *Escherichia coli* foi o microrganismo mais encontrado (51,2%), seguido do *Staphylococcus epidermidis* (20,2%), *Klebsiella* (18,0%), *Staphylococcus aureus* (6,2%), *Pseudomonas* (6,0%) e ainda *Enterococos* (0,8%).

O ambiente hospitalar é um fator importante para determinar a etiologia da ITU. Organismos mais comumente encontrados no ambiente hospitalar são *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter* e *Pseudomonas*, *Estafilococos*. No ambiente comunitário a preponderância da *Escherichia coli* é muito mais significativa (BRONSEMA et al.,

1993). Outros microrganismos menos frequentes associados às ITU são os anaeróbios, e fungos, particularmente as candidas que podem acometer pacientes com cateteres ou aqueles recebendo terapia antimicrobiana (JACOBS, 1996). O *Staphylococcus saprophyticus* pode aparecer entre 5 e 15% dos casos, especialmente em mulheres jovens e sexualmente ativas (SCHNEIDER; RILEY, 1996).

Escherichia coli

Seu habitat natural é o intestino humano e de animais, por isso, inclusive, sua identificação tem sido considerada indicadora para contaminação de alimentos. Em seres humanos é grande causadora de ITU e infecções intestinais, como apendicites e peritonites. É um bacilo Gram negativo flagelado (SVANBORG, 1997).

Caracteriza-se como o agente invasor mais comum encontrado em cerca de 80 a 90% das infecções não complicadas do trato urinário (SATO, 2005). Os fatores de virulência das enterobactérias caracterizam-se pela presença ou não de flagelo ou antígeno H, responsável este pela motilidade do agente; cápsula ou antígeno K, que confere resistência à fagocitose; polissacarídeos ou antígeno O, sempre presente na membrana, fimbrias ou pili ou ainda, a presença de adesinas, responsáveis pela adesão da bactéria ao urotélio (HEILBERG; SCHOR, 2003). Determinadas adesinas, quando presentes, facilitam a fixação dessa bactéria na superfície tecidual, levando a uma maior virulência. As *Escherichia coli* com fimbrias têm uma capacidade aumentada para ocasionar a pielonefrite (JOHNSON, 2002).

Nogueira (2006) em estudo nacional deparou-se com cepas de *Escherichia coli* responsáveis por BA e, em análise do antibiograma utilizou discos de Nitrofurantoína, Norfloxacin, Cefalexina, Amicacina, Gentamicina, Imipenem, Cefuroxima, Ciprofloxacina, Cefalotina, Acido Nalidíxico, Sulfonamida e Ampicilina. Todas as cepas de *Escherichia coli* apresentaram resistência às sulfonamidas e ampicilina e sensibilidade a nitrofurantoína e a maioria que perfazia 85,71% resistente ao ácido nalidíxico.

Winstanley (1997) em estudo realizado no Reino Unido encontrou nível de resistência aumentado da *Escherichia coli* frente à ampicilina e amoxicilina nos casos de ITU, bem como às sulfonamidas e uma menor resistência do mesmo agente às cefalosporinas, nitrofurantoina e metilicina.

As espécies de *Escherichia coli* obtidas de amostras de urina de pacientes com bacteriúria assintomática indicaram, em trabalho descrito por Svanborg (1997), uma frequência diminuída dos fatores potenciais de virulência comparados com as espécies isoladas da infecção urinária não complicada aguda ou de casos de pielonefrite não obstrutiva aguda.

O aumento nos níveis de resistência manifestado por esses microrganismos tem contribuído para recorrência de episódios de cistite de repetição. Atualmente, cerca de 30 a 50% das cepas de *Escherichia coli* apresentam-se resistentes à ampicilina, 20 a 30%, à cefalosporinas e 10 a 20%, a sulfametoxazol-trimetoprima (SXT). Em proporções inferiores, mas em crescimento, vem ocorrendo a resistência às quinolonas (FIGUEIREDO, 2007). Esse fato traz preocupações no sentido de que os fármacos com menor toxicidade e, portanto com maiores utilizações durante a gestação têm sido os mais afetados pelos altos índices de resistência.

Staphylococcus saprophyticus

O segundo agente mais encontrado nas ITU durante a gestação. É o organismo Gram positivo presente em infecções em mulheres jovens, podendo estar presente em até 15 % dos casos (COELHO, 2008). Porém, como citado por Heilberg (2003), o diagnóstico de infecção urinária pelo referido agente é difícil, por ser de crescimento lento e também pelo fato de ser confundido com outro o *Estafilococos coagulase e DNase negativo*, saprofítico de flora comensal do trato urinário.

Staphylococcus aureus

O *Staphylococcus aureus* é uma causa muito pouco comum de infecções urinárias, porém, dependendo de sua patogenicidade e padrão de resistência, pode se tornar uma pielonefrite e em situações mais severas, colonizar de forma generalizada sob a forma de septicemia (ROBERT, 2006). A maioria dos casos de identificação do microrganismo na urina transcorre de forma benigna e assintomática (DEMUTH et al., 1979).

Citrobacter diversus

É uma enterobactéria, Gram negativa presente no trato intestinal de animais e humanos. Os membros deste gênero têm essa nomenclatura em virtude de sua capacidade de usar o citrato como fonte de carbono. O *Citrobacter diversus* tem causado surtos hospitalares de meningites neonatais e esses surtos têm sido relacionados com a contaminação das mãos dos profissionais de saúde desses hospitais (WILLIAMS et. al, 1984). Pode estar presente, colonizar e desenvolver infecções no intestino, fossas nasais, trato urinário e sangue (GROSS; ROWE, 1983).

2.3 Sintomatologia

As manifestações clínicas das ITU em adultos são de fácil reconhecimento. Os sintomas da infecção no trato urinário baixo (cistites) resultam da colonização e irritação da mucosa uretral e vesical, causando ardência e dor ao urinar. A urina é freqüente, em pequena quantidade e turva. Há algumas vezes o relato de dor suprapúbica, aparecimento de sangue na urina e a febre aparece apenas em casos mais severos ou na infecção ascendente. Na infecção alta (pielonefrite), há o aparecimento de febre, dor no flanco, além da sintomatologia da infecção baixa (urgência miccional, disúria, polaciúria, etc.) (MANDEL, 2005).

2.4 Diagnóstico

A suspeita diagnóstica de infecção do trato urinário dá-se pela presença de sintomas como: micção freqüente, ardência, urgência, dor lombar, náuseas, vômitos, sangue na urina e febre. Caracterizam-se por disúria, polaciúria e urgência miccional, os casos menos complicados e nas infecções mais graves, aparecem sintomas de debilidade do estado geral e hipersensibilidade do ângulo costovertebral, sugerindo pielonefrite (LUCENA, 2006).

Em casos complicados, tais como a gestação, infecção recorrente ou envolvimento renal, há a necessidade de avaliação adicional, incluindo microscopia manual e cultura de urina com sensibilidade, não bastando apenas o exame de urina I (SOPER, 2001).

A urina é estéril e não deve conter nenhum microorganismo. A presença de bacteriúria em alguns casos pode estar relacionada à contaminação durante a coleta da amostra (HEILBERG; SCHOR, 2003). Para que a contaminação seja evitada é imprescindível a utilização de técnicas corretas para a obtenção da amostra.

2.4.1 Coleta do espécime

Devido à incubação noturna na urina contida na bexiga, são fortemente recomendadas as amostras de espécimes matinais, sendo que devemos considerar a importância não só desta informação como também dos meios de transporte e acondicionamento da amostra (CAMARGO, 2001).

Pelo fato de a urina ser estéril, a técnica se reveste de grande rigor no ato da coleta, necessitando de higienização e antissepsia local prévia, devendo também, ser desprezado o jato inicial. O frasco coletor do espécime deverá estar estéril, sendo que todos estes cuidados devem acontecer para evitar o risco de contaminação do espécime (LOPES, 2004).

2.4.2 Exames laboratoriais

Para a confirmação diagnóstica de infecção urinária ou bacteriúria assintomática, alguns métodos podem ser utilizados com variáveis de sensibilidade e especificidade.

Urina I - O exame de urina I avalia na urina, os elementos normais e anormais presentes, bem como o sedimento urinário, sendo conhecido por se tratar de um sumário da urina (FIHN, 2003). Deve-se ainda avaliar a presença de piúria, onde estarão os leucócitos aumentados, hematúria, bacteriúria, proteinúria e cilindros no sedimento urinário. Este exame deve estar associado ao exame clínico e à anamnese, fornecendo, em conjunto, a confirmação da hipótese de diagnóstico (LOPES, 2004).

Urocultura - A urocultura tem sido o teste padrão para detecção de bacteriúria significativa, podendo fornecer o agente etiológico causador da infecção e trazer medidas para a conduta terapêutica. Entretanto esse método apresenta desvantagens, como a demora no diagnóstico e o alto custo. Na cultura da urina deve ser realizada assepsia local e ser obtida a partir do jato médio. A utilização concomitante de antibióticos prejudica e altera os resultados. A urina coletada deve ser, preferencialmente a primeira da manhã, porém, a urina de qualquer período da micção pode ser considerada desde que seja feito um intervalo de no mínimo duas horas depois da primeira micção, sendo esse tempo de latência ideal para o crescimento bacteriano. Para o diagnóstico de ITU o número necessário de colônias emergentes deve ser superior a 10^5 /mL de urina. Entretanto, pacientes sintomáticos com contagem inferior a esta, podem ser considerados como portadores de ITU (HEILBERG; SCHOR, 2003; LOPES, 2004; DUARTE et al., 2008).

A recomendação do Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia é que a urocultura seja solicitada já na primeira consulta do pré-natal. A urocultura para diagnóstico da bacteriúria assintomática é apontada, pelo Ministério da Saúde, como um exame que pode ser adicionado na rotina mínima de exames complementares solicitados na primeira consulta de pré-natal (PAULA et al., 2005; BRASIL, 2006).

Existem alguns inconvenientes como o preço, tempo gasto para se obter o número de colônias bacterianas e antibiograma e a necessidade de profissionais e laboratórios habilitados para sua realização, todavia é o método mais preciso para quantificar bactérias na urina e tem elevada sensibilidade, sendo importante que a gestante tenha acesso a este tipo de exame (DUARTE et al., 2008).

A gestante que necessitar de terapia medicamentosa deverá coletar uma nova amostra para urocultura pelo menos uma semana após o tratamento para controle da sua cura (BRASIL, 2010).

2.5 Tratamento

Durante o período gestacional, há uma situação ímpar, quando o uso de fármacos, atinge não só a parturiente, mas também o fruto de sua concepção – o feto. Tal exposição envolve riscos, e estes podem ter conseqüências que não podemos prevenir e muitas vezes serem irreversíveis, com comprometimento fisiológico, morfológico, chegando até danos mentais e afetando o desenvolvimento físico do neonato (MANTOVANI, 2001).

As ações dos fármacos no feto podem se dar por meio de modificações por eles provocadas na mãe, privando o feto de indispensáveis substratos; por ação no fluxo placentário ou por ação direta de produtos do fármaco no metabolismo do feto. A capacidade metabólica do feto é 30% a 50% da do adulto, e a excreção do fármaco poderá ser feita para a urina e daí para o líquido amniótico, com subsequente reabsorção pelo trato gastrointestinal fetal; isso faz com que seja aumentado o tempo de ação do medicamento no feto. O período de teratogênese é do 17º ao 57º dia de gestação, e é considerado o período mais suscetível às agressões por fármacos, radiações e fatores ambientais, podendo acarretar malformações (VAZ et al., 1993). Durante o primeiro trimestre, antibióticos administrados às mães podem causar inúmeras ações indesejáveis nos fetos. As tetraciclina podem causar displasias ósseas e dentais. A trimetoprima pode interferir no metabolismo do folato e predispor o feto à defeitos no tubo neural. Aminoglicosídeos podem causar surdez e nefrotoxicidade e ainda as

fluoroquinolonas associadas à alterações nas articulações (SÁ DEL FIOL et al., 2000).

Para facilitar e regulamentar o uso de medicamentos em gestantes, o FDA (Food and Drug Administration), propôs a classificação dos fármacos em cinco categorias, em virtude de sua toxicidade fetal.

Categoria A: Estudos controlados conduzidos em mulheres não demonstraram risco para o feto no primeiro trimestre de gestação (também não há risco durante os trimestres subseqüentes) e a possibilidade de dano ao feto parece remota;

Categoria B: Estudos de reprodução animal não demonstraram riscos de malformações fetais. Não existem estudos controlados em gestantes ou em animais que demonstraram algum efeito adverso e não foram confirmados em estudos controlados conduzidos em humanos;

Categoria C: Estudos conduzidos em animais têm demonstrado efeitos adversos nos fetos, como malformações ou embriotoxicidade ou não há estudos controlados em humanos;

Categoria D: Existe forte evidência de risco fetal, porém os benefícios do uso na gestante podem superar o risco para o feto;

Categoria X: Forte evidência de risco fetal. Estudos em animais e humanos têm demonstrado anormalidades fetais. O risco do uso desses fármacos durante a gestação supera qualquer possível benefício (BRIGGS, 2002).

Mengue (2001) mostra em seu estudo, conduzido no Brasil, que 83,8% das gestantes são expostas a, pelo menos, um medicamento durante a gestação, com uma média de 4,2 medicamentos por gestação, assim como citado por Gomes (1999) em seu estudo, com uma porcentagem de 97,6%. Já a exposição a

antibióticos nesses estudos esteve em torno de 11% a 15%, estando a infecção urinária ocupando o primeiro lugar como sítio de infecção.

Durante o período gestacional, a infecção mais presente é a do trato urinário, que se reveste de grande importância, pois, uma vez que não dada a devida importância, surte riscos não só à parturiente mas como ao feto também. Uma das preocupações, decorrentes da demora ou ausência de tratamento das ITUs nesta população, é a transferência da infecção ao feto, ou chegando a comprometer o período gestacional, com possível parto prematuro e também um recém nascido com peso inferior ao ideal (RAO, 1981). Outros riscos que estão envolvidos também, com a ausência de tratamento para as ITUs nas gestantes são as anemias, hipertensão, eclâmpsia, bem como, associados a um aumento de até 50% nos nascimentos com bebês de baixo peso, sem falar na endometriose pós-parto (CHRISTENSEN, 2000).

O tratamento da infecção urinária na gestante objetiva a erradicação dos microrganismos presentes no trato urinário, o que é feito com a utilização de agentes antibióticos (FIGUEIREDO, 2007).

2.5.1 Antibióticos e gestação

Os dados relativos à segurança e eficácia do uso de antibióticos durante a gestação ainda são muito escassos em virtude da dificuldade de se estudar a ação desses fármacos em fetos e neonatos. Questões relativas a eficácia e à segurança do uso de antimicrobianos para o período gestacional, são ainda insuficientes, pelo fato de envolver o organismo dos fetos/neonatos, fazendo-se necessário conhecer a ação dos fármacos nos mesmos. Os estudos clínicos e epidemiológicos relacionados à segurança de antibióticos, por questões éticas e legais, são realizados em mulheres não gestantes e seus resultados extrapolados para gestantes (LOEBSTEIN, 1997).

Além da dificuldade de se estabelecer a segurança dos fármacos durante a gestação, diversas alterações fisiológicas que ocorrem na gestante interferem

diretamente na farmacocinética dos antibióticos, podendo levar a aumentos na concentração plasmática e efeitos tóxicos desses fármacos ou, ainda, a concentrações plasmáticas subinibitórias, anulando o efeito do antibiótico, trazendo como consequência o insucesso terapêutico e o aparecimento de resistência bacteriana (SÁ DEL FIOL et al., 2000).

A gestação afeta os níveis de antibióticos por meio de uma série de mecanismos, entre eles, o esvaziamento gástrico retardado devido às alterações funcionais do trato gastrointestinal, oriundas das ações de estrogênio, acarretando em dispepsia, vômitos, náuseas, chegando a diminuir a absorção de antibióticos por via oral, alterando a ASC (Área Sob a Curva de Concentração) relacionada aos antimicrobianos (LOEBSTEIN, 1997).

Um aumento no volume sanguíneo da parturiente acontece por volta da 20ª semana e estará em torno de 40% (WELLER, 2000) havendo paralelamente uma elevação na taxa de filtração glomerular e também na atividade do fígado, acarretando uma diminuição importante na concentração plasmática do fármaco. A exemplo do exposto, Philipson (1987), relata que, doses convencionais de cefalosporinas, atingirão concentrações plasmáticas inferiores na parturiente, em comparação a mulher não gestante com peso semelhante.

Alteração também de grande importância, na relação da farmacocinética do antimicrobiano com a gestante, refere-se à quantidade de albumina plasmática em circulação. Ocorre uma diminuição da concentração da albumina do plasma devido ao aumento do volume sanguíneo. Esta diminuição tem como efeito imediato, o aumento proporcional da fração livre do fármaco, estando este mais disponível para atravessar a placenta, deparar-se com o feto, ser metabolizada e excretada (LOEBSTEIN, 1997).

Em resumo, em mulheres gestantes, temos uma diminuição na concentração plasmática do antimicrobiano, quando comparadas as mulheres não gestantes. Atribui-se a esta diferença a alteração no volume de distribuição dos antimicrobianos, associada a uma taxa de filtração glomerular aumentada (NIEBYL, 2003).

Para a eleição do antibiótico nas gestantes, deve-se levar em consideração, a toxicidade do fármaco (materna e fetal), sua eficácia frente aos microrganismos causadores de ITU e ainda sua farmacocinética, devendo, obrigatoriamente passar ativo pelo trato urinário.

Antibióticos beta-lactâmicos

Apresenta elevado grau de segurança em gestantes, principalmente as penicilinas e as cefalosporinas. São bactericidas e encontram-se na categoria B (FDA). Os fármacos comumente utilizados em gestantes na categoria dos beta-lactâmicos são: cefalexina, amoxicilina, ampicilina.

A grande preocupação no que se refere aos beta-lactâmicos, não está relacionada com a ação tóxica direta, mas relacionada sim com a capacidade alergênica proveniente de sua utilização, esta quase impossível de se prevenir. Estima-se que cerca de 5% a 10% da população, dentro desta variação, possa apresentar algum tipo de reação alérgica quando em contato com as penicilinas (SHEPHERD, 2003).

Aminoglicosídeos

São antibióticos bactericidas que atuam através da inibição da síntese proteica através da ligação à subunidade 30S do ribossomo bacteriano, atuando especialmente contra bactérias aeróbicas Gram negativas (GREENWOOD, 1997).

Os aminoglicosídeos atravessam a placenta e a concentração plasmática fetal é bem menor do que a atingida no sangue materno. A penetração no líquido amniótico é baixa (em torno de 30% da concentração materna), embora altas concentrações possam ser encontradas em tecidos renais do feto (NIEBYL, 2003). A gentamicina é o fármaco do grupo mais utilizado durante a gestação, com indicação para pielonefrites que não respondem aos tratamentos utilizando agentes beta-lactâmicos (CHRISTENSEN, 2000).

Não há na literatura relatos de teratogenicidade causada pela gentamicina (CZEIZEL, 2000), porém alguns trabalhos mostram nefrotoxicidade em neonatos (CHAN, 1985). O antibiótico é classificado na categoria C do FDA.

Importante destacar que o uso de aminoglicosídeos associado a cefalosporinas pode potencializar sua nefrotoxicidade (NIEBYL, 2003). Desse modo, os aminoglicosídeos devem ser reservados para os casos de indicação formal para seu uso, sempre nas menores doses e pelo menor tempo possível.

Fosfomicina

A fosfomicina está indicada contra uma grande variedade de microrganismos causadores de ITU em gestantes. Uma dose única de 3g de fosfomicina dada à gestantes em torno da 30^a semana de gestação promove uma concentração sanguínea menor do que a alcançada em não gestantes (20.5 µg/ml) (FONSECA,1994).

A fosfomicina atravessa a placenta e atinge concentrações no sangue e cordão umbilical em torno de 50% das encontradas no sangue materno. Tem sido usada com bastante segurança durante qualquer trimestre na gestação sem apresentar efeitos teratogênicos (BRIGGS, 2005). O FDA classifica a fosfomicina na categoria B (FORREST, 2002).

Sulfas e trimetoprima

A principal indicação das sulfas durante a gestação tem sido as infecções urinárias. Esses fármacos atravessam a placenta e as concentrações fetais estão em torno de 70 a 90% das concentrações maternas (CZEIZEL, 2001). As sulfas são consideradas teratogênicas em algumas espécies animais, e até meados de 1999, não haviam sido encontradas correlações entre o uso na gestação e o aparecimento de efeitos teratogênicos (GILSTRAP, 1999). As sulfas podem deslocar a bilirrubina de sua ligação com a albumina plasmática induzindo a hiperbilirrubinemia. No

neonato, esse aumento pode levar ao estado de kernicterus (AHLFORS, 2000). Outro efeito colateral importante é a anemia hemolítica que aparece em fetos com deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase (PERKINS, 1971). As sulfas são classificadas na categoria B do FDA.

Por vezes, as sulfas vêm associadas à trimetoprima favorecendo um sinergismo muito importante no tratamento das infecções urinárias. Existem outras indicações para o uso dessa associação sulfa mais trimetoprima, como em protocolos para gestantes portadoras de HIV na profilaxia de pneumonias por *Pneumocystis carini* (DASHE, 1997). Esta associação atravessa a placenta e produz similaridade de níveis plasmáticos tanto na mãe quanto no feto (REID, 1975).

Embora a afinidade da trimetoprima seja em torno de 50.000 vezes maior pela folato-redutase da bactéria do que pela mesma enzima do mamífero, alguns estudos têm mostrado que este fármaco é capaz de interferir na formação do feto, levando a malformações do trato urinário, cardiovasculares e, ainda, fissuras orais (CZEIZEL, 2001; HERNANDEZ-DIAZ, 2000). Estudos mostram que suplementos vitamínicos contendo ácido fólico podem reduzir o índice dessas malformações em gestantes fazendo uso de antagonistas do folato (HERNANDEZ-DIAZ, 2000). A trimetoprima é classificada na categoria C do FDA e não deve ser utilizada no primeiro trimestre da gestação.

Nitrofuranos

A nitrofurantóina atinge concentrações plasmáticas e teciduais muito abaixo das necessárias para promover a inibição do crescimento dos principais patógenos causadores das ITUs em gestantes, porém, em virtude de sua rápida eliminação, sua concentração urinária é muito alta, permitindo seu uso em infecções urinárias. Seus efeitos adversos mais comuns são a anorexia, náuseas, vômitos, diarreia e alterações na coloração da urina (BRUNTON, 2007).

A nitrofurantóina atravessa a placenta e pode induzir à anemia hemolítica fetal, em caso de deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase. É classificada na categoria B do FDA (BRIGGS, 1998; BEN DAVID, 1995).

Quinolonas

São antibióticos bactericidas, de amplo espectro de atividade, que atuam por inibição da DNA girase bacteriana. São representantes deste grupo: ciprofloxacino, norfloxacino, gatifloxacino, levofloxacino, ofloxacino (SARAVANOS, 1992). Em função da DNA girase dos mamíferos ser muito semelhante à girase bacteriana e, ainda, aliado ao fato de que as quinolonas atravessam a placenta atingindo altas concentrações no líquido amniótico e cordão umbilical, existe muita preocupação a respeito de seu uso em gestantes (LOEBSTEIN, 1998). As quinolonas atingem altas concentrações no trato urinário e são empregadas em infecções urinárias em gestantes que não respondem a tratamentos convencionais (HOOTON, 1997).

O uso desses fármacos durante a gestação ainda é muito controverso. Alguns trabalhos conduzidos em animais mostraram danos às cartilagens nas articulações de cães filhotes de cadelas expostas às quinolonas (GRADY, 2003). Inúmeros outros estudos (animais) têm mostrado que filhotes expostos à quinolonas têm desenvolvido artropatias severas causadas por esses antibióticos (YABE, 1997; NAGAI, 2002).

Embora esses achados sejam constantes em animais, vários estudos conduzidos em humanos não mostraram essas alterações nas articulações de crianças nascidas de mães expostas às várias quinolonas em diversos períodos gestacionais (LOEBSTEIN, 1998; BERKOVITCH, 1994; DANISOVICOVA, 1994). Em um estudo retrospectivo publicado em 1998, 200 mulheres que receberam quinolonas (norfloxacina, ciprofloxacina e ofloxacina) durante a gestação, apresentaram taxas de malformações, muito semelhantes às encontradas no grupo controle (2,2% e 2,6% respectivamente) (LOEBSTEIN, 1998).

Em publicação envolvendo gestantes e uso de quinolonas, essas pacientes receberam ciprofloxacina (200mg 12/12h), as concentrações séricas foram muito menores do que em mulheres não gestantes, provavelmente em função de um aumento da função renal nas gestantes (GIAMARELLOU, 1989).

Em função das controvérsias da literatura e do período de experiência com estes fármacos ser relativamente pequeno, o uso deve ser evitado durante a gestação. Categoria C no FDA.

2.5.2 Protocolos de tratamento da ITU

O Ministério da Saúde publicou (2006) manual orientando o uso de antibióticos em infecções urinárias na gestação.

- Cefalosporina de 1ª geração (cefalexina) – 500mg VO de 6/6h, por 7 a 10 dias;
- Amoxicilina - um comprimido (500mg) VO de 8/8h, por 7 a 10 dias;
- Ampicilina - 500mg VO 6/6h por 7 a 10 dias;
- Nitrofurantoína - 100mg, VO de 6/6 h, por 10 dias.

Na presença de dois episódios de ITU baixa, a gestante deve ser mantida com profilaxia de nova ITU com nitrofurantoína 100mg/dia, ou amoxicilina 250mg/dia, até o final da gestação e realizar urocultura de controle a cada 6 semanas.

Figueiredo (2007), em Encarte Técnico de Assistência Obstétrica e Perinatal pela Secretaria Municipal de Saúde da cidade de São Paulo, intitulado “mãe paulistana”, orienta para o tratamento de:

BA: - estimular a ingestão de líquidos;

Esquema inicial: ampicilina ou cefalexina 500mgVO 6/6h por 7 a 14 dias ou conforme antibiograma:

- orientado pelo antibiograma;
- controle com urocultura negativa colhida após sete dias de tratamento.

Cistite: idem ao tratamento para bacteriúria assintomática.

Pielonefrite: internação

- repouso no leito;
- hidratação;
- iniciar cefalotina 1g EV 6/6h até resultado do antibiograma; se boa resposta clínica, em 48h passar para cefalexina 500mg VO de 6/6h até 15 dias; se presença de germe multiresistente, seguir antibiograma;
- se necessário, associar aminoglicosídeo (Gentamicina 7,5 mg/Kg/dia em 2-3 doses) com controle rigoroso da função renal;
- risco de oto e nefrotoxicidade fetal;
- controle com urocultura sete dias após o término do tratamento;
- controle com urocultura periódica até o final da gestação.

Em publicação do Manual Técnico do Pré-Natal e Puerpério, Atenção a gestante e a puérpera no SUS-SP, (Ministério da Saúde, 2010), Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, sugere como terapêutica para a BA e Cistite, o antibiograma como guia, seguindo um dos esquemas abaixo:

- Cefalosporina de 1ª geração (cefalexina) 500mg VO de 6/6h por 7 a 10 dias.
- Nitrofurantoína 100mg VO de 6/6h por 7 a 10 dias.

- Amoxicilina 500mg VO de 8/8h por 7 a 10 dias.

- Ampicilina 500mg VO de 6/6h por 7 a 10 dias.

Como observações, temos:

- a) Para os casos de Pielonefrite, cita a necessidade de internação hospitalar para tratamento;
- b) Controle do tratamento tanto da BA como Cistite, coleta de urocultura em 7 dias após o término do tratamento;
- c) Na presença de dois episódios de ITU baixa, a gestante deve ser mantida com profilaxia de nova ITU com nitrofurantoína 100mg/dia, até o final da gestação realizando urocultura de controle a cada 6 semanas.

A preocupação adicional dos profissionais responsáveis pela atenção ao pré-natal destas mulheres é que, além da incidência aumentada de infecções sintomáticas entre gestantes, é justamente neste período que os arsenais terapêuticos antimicrobianos e as possibilidades profiláticas são restritas devido a toxicidade que alguns fármacos exercem para o produto conceptual (embrião/feto e placenta). Por estes motivos, o conjunto do diagnóstico precoce, seguido de terapêutica adequada e imediata, é imprescindível durante a assistência pré-natal, evitando comprometer o prognóstico materno-fetal (VAZ, 1993; DUARTE et al., 2008).

A gestação é influenciada por múltiplos fatores, desde os de natureza biológica, características socioeconômicas, nível de informações e qualidade dos serviços de saúde disponíveis à população. É necessário conhecer a realidade de cada gestante, com o objetivo de perceber as condições de acesso ao atendimento e informações que estão ao alcance e são oferecidos no período de sua gestação, é importante também avaliar seus hábitos rotineiros, ou seja, antes de tudo a prevenção continua sendo o melhor, mais barato e mais seguro tratamento para qualquer pessoa. Adotar hábitos simples como beber água, higiene pessoal correta e diária, consultas de rotina para simples acompanhamento preventivo, e acesso à informação sobre alimentação, uso de roupas apropriadas entre outros pode

contribuir para uma redução significativa do índice de ocorrências de ITU tanto para gestante como para a população em geral (BRENNNA, 2002; BRASIL, 2006).

Em função da ITU nas gestantes estar diretamente relacionada à partos prematuros, nascidos de baixo peso e conseqüentemente, maior risco para aumento de taxa de mortalidade infantil, esse estudo se propõe a conhecer e avaliar os exames de urina adotados como política de saúde pré-natal do município de Sorocaba. Os dados do presente estudo poderão subsidiar mudanças ou manutenções na política de saúde à mulher, adotadas neste município.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Este trabalho teve por objetivo avaliar a utilização dos antimicrobianos prescritos para o tratamento das infecções do trato urinário (ITU) em gestantes e a relação com os agentes causadores e perfil de sensibilidade.

3.2 Objetivos Específicos

- Descrever o perfil das gestantes portadoras de ITUs;
- Identificar os principais agentes causadores de ITU;
- Identificar o perfil de sensibilidade dos principais agentes encontrados;
- Relacionar os fármacos à semana gestacional correspondente à utilização.

4 METODOLOGIA

4.1. Delineamento do estudo

Foi realizado um estudo retrospectivo, epidemiológico, quantitativo, transversal, documental, por meio de análise de dados dos prontuários de pacientes gestantes com urocultura positiva pertencentes à rede pública do município de Sorocaba.

Os dados para o presente trabalho foram colhidos segundo autorização (ANEXO A) do Secretário Municipal de Saúde do município de Sorocaba, à época da coleta de dados, com a anuência do médico responsável pela área da Saúde da Mulher.

As UBSs municipais (Unidades Básicas de Saúde) estão divididas conforme classificação das zonas populacionais, citada a seguir: zona norte, sul, leste e oeste. Foram incluídas no estudo as UBS Paineiras e Laranjeiras, uma vez que a UBS Laranjeiras possui, no município de Sorocaba, indicador elevado de mortalidade infantil e a UBS Paineiras com localização geográfica próxima à UBS Laranjeiras, por se tratar de uma unidade recente, ainda são desconhecidos os indicadores de mortalidade infantil. Dados publicados recentemente em meios de comunicação do município como o Portal Sorocabano de 26/08/2011 e Jornal Ipanema em 27/08/2011 demonstram que nos últimos 13 anos as estratégias estabelecidas pelo Comitê de Mortalidade Infantil vêm surtindo efeito, em vista de que o indicador de mortalidade infantil que estava em torno de 25,67% no ano de 1997, chegou a 13,4% em 2010 (MORTALIDADE, 2011).

4.2 Unidade de análise e período do estudo

O presente estudo teve como unidade de análise, os dados obtidos através dos prontuários das gestantes com suspeita/confirmação de Infecção do Trato Urinário. O total de gestantes inscritas no programa da UBS Laranjeiras foi de 383 no período do estudo e o total da UBS Paineiras foi de 229. Deste total, no período estudado, encontramos na UBS Laranjeiras 61 pacientes com urocultura positiva, e na UBS Paineiras 32 pacientes com urocultura positiva. O período de coleta estendeu-se de janeiro à agosto de 2010 contemplando aproximadamente 100 resultados de uroculturas positivas do total de 93 gestantes.

Importante destacar que o número de amostras estudadas (100) reflete o total de uroculturas positivas nas duas Unidades Básicas de Saúde avaliadas.

A sequência na coleta dos dados deu-se na seguinte ordem:

- 1º Informação de urocultura positiva com acesso ao resultado;
- 2º Identificação do prontuário na UBS da paciente com resultado positivo
- 3º Coleta dos dados complementares no prontuário

4.3 Critérios de inclusão

Foram incluídas no estudo, todas as uroculturas positivas e, posterior dados dos prontuários de gestantes, independente da faixa etária, com suspeita de ITU, confirmada após resultado de urocultura fornecido pelo laboratório, durante o período gestacional.

4.4 Sobre a urocultura

As amostras de urina foram processadas em laboratório que atende à Prefeitura Municipal de Sorocaba. O método realizado para a cultura da urina,

segundo o responsável técnico pelo laboratório, foi o de cultura quantitativa em meio apropriado e o antibiograma é o de difusão em disco, também conhecido como Kirby-Bauer (POLETTTO, 2005).

Após a detecção do microrganismo, eles foram identificados e por meio de coloração de Gram e divididos.

Para as bactérias Gram negativas, foram testados os antimicrobianos: ampicilina, amicacina, ácido nalidixino, ácido pipemídico, amoxicilina/ácido clavulânico, cefalotina, cefazolina, cefepima, ceftriaxona, ciprofloxacina, gentamicina, nitrofurantoína, norfloxacin, tetraciclina e sulfametoxazol/trimetoprima.

Para as bactérias Gram positivas, foram testados: ampicilina, amoxicilina/ácido clavulânico, cefalotina, clindamicina, cloranfenicol, ceftriaxona, ciprofloxacina, eritromicina, gentamicina, oxacilina, penicilina G, rifampicina, tetraciclina, sulfametoxazol/trimetoprima e vancomicina.

4.5 Procedimentos para a coleta de dados

Após a confirmação da urocultura positiva e instalação do tratamento, procedeu-se à coleta dos dados das gestantes, utilizando-se o prontuário disponível na UBS. Os seguintes dados foram identificados no prontuário das gestantes: nome, idade, idade gestacional (em semanas), tratamento instituído para a ITU ou não, tratamento antes ou após o resultado da urocultura, fármaco prescrito, posologia prescrita, gestações anteriores e estado civil. A estes dados, acrescentamos os encontrados na urocultura, como: bactéria identificada, perfil de sensibilidade aos antimicrobianos testados e quantidade de unidades formadoras de colônias por mililitro.

4.6 Comitê de Ética

Esta pesquisa passou por análise do Comitê de Ética da Universidade de Sorocaba, conforme se vê aprovado no ANEXO B.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

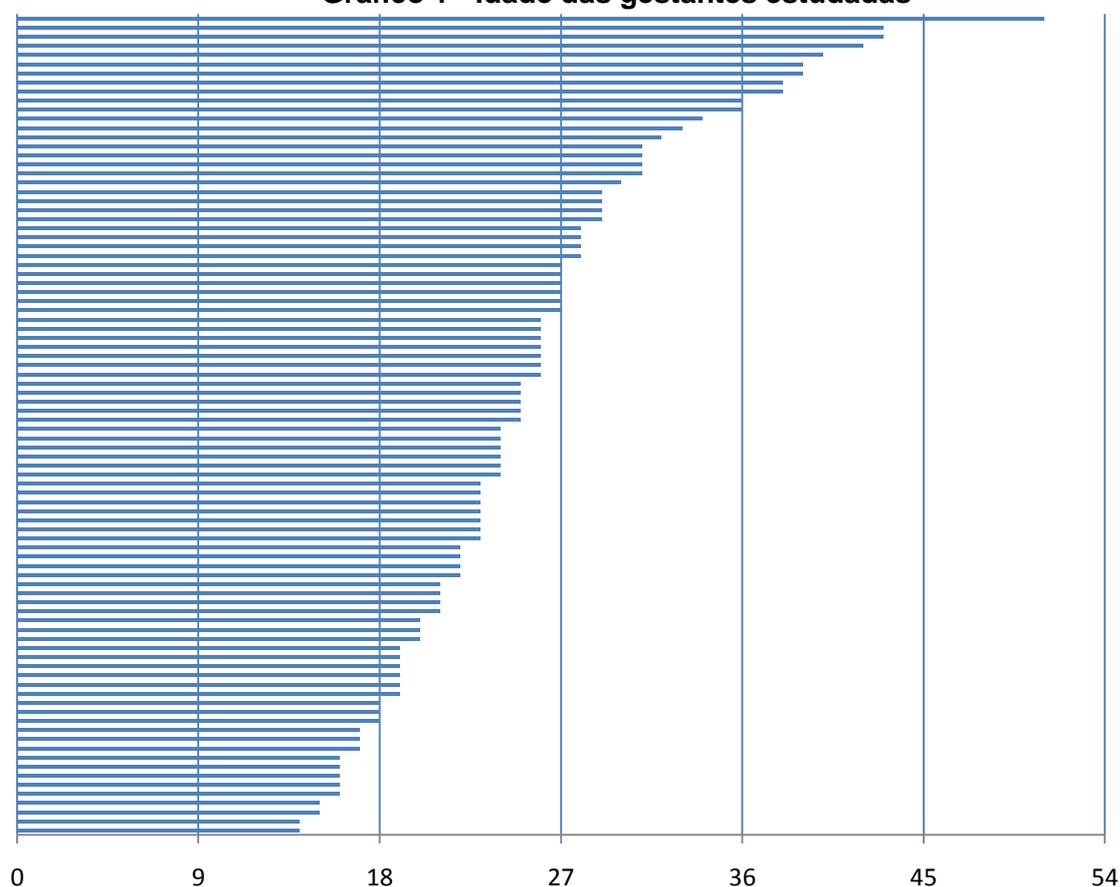
5.1 Sobre as gestantes

Em relação às gestantes, foram coletadas amostras de 93 pacientes gestantes, com idade média de 25,4 anos (DP 7,41), variando de 14 a 51 anos de idade. A tabela e o gráfico 1 apresentam, em detalhes esses resultados.

Tabela 1-Descrição das idades das gestantes estudadas

Média	Modo	Desvio padrão	Mínimo	Máximo	Contagem
25,43	23,00	7,41	14,00	51,00	93,00

Gráfico 1 - Idade das gestantes estudadas

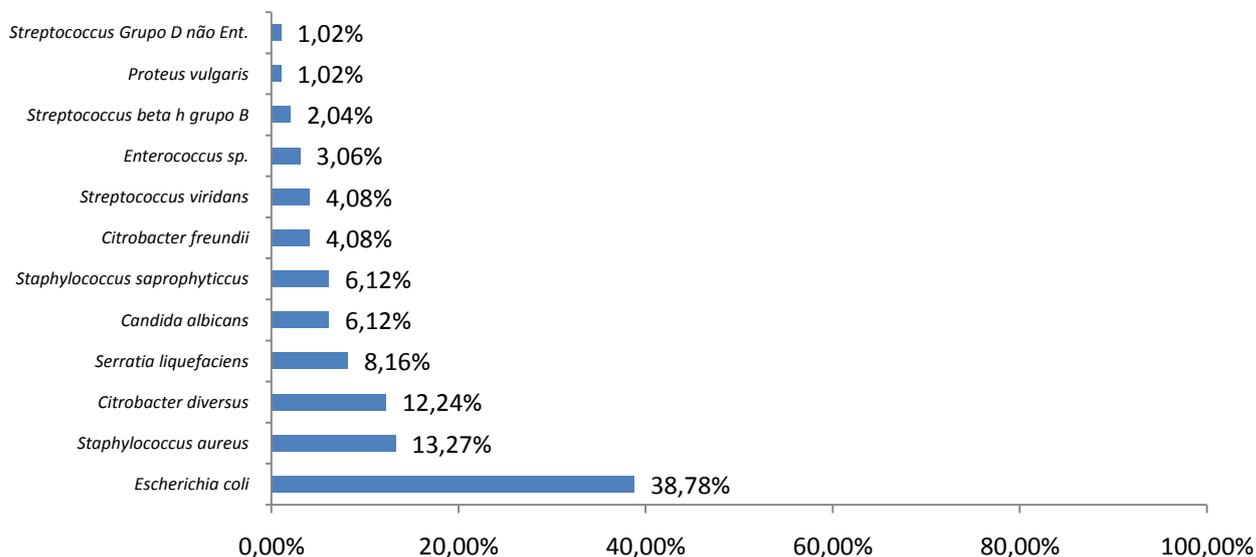


O perfil etário encontrado no presente estudo assemelha-se muito aos dados encontrados por Enayat (2008), mostrando também grande número de gestações precoces.

Vale ressaltar que 22,5% das gestantes tinham até 19 anos completos na data da coleta da amostra. Adolescentes e jovens grávidas com idade inferior a 19 anos representam 15,8% do total de partos de nascidos vivos no Brasil. De acordo com o Ministério da Saúde, 479.511 mulheres grávidas com menos de 19 anos foram atendidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em 2005, sendo que 26,7 mil tinham entre 10 e 14 anos (GURGEL, 2008). A predominância de gestantes na faixa etária de 15 a 25 anos de idade (58,75% em um n de 80), foi encontrada por Nogueira (2006), que atribui o fato à um início precoce da vida sexual, podendo este estar relacionado, principalmente, ao desconhecimento de métodos de prevenção e de controle da natalidade.

5.2 Microrganismos identificados

Gráfico 2 - Microrganismos identificados (%) em gestantes



O gráfico 2 apresenta a identificação e o percentual de microrganismos na urina das gestantes avaliadas nesse estudo. Nota-se, de forma muito clara o predomínio de *Escherichia coli* com cerca de 38% dos casos isolados ($p < 0,05$), diferindo de todos os microrganismos encontrados.

Os dados encontrados na literatura mostram-se em concordância com os apresentados no presente estudo, quando, também apontam a *Escherichia coli*, como principal agente causador das ITUs, em gestantes, porém com porcentagens distintas. Destes trabalhos, citamos Srougi (1999), Cordeiro (2000), HEILBERG; SCHOR (2003), Nogueira (2006) e Assis (2010).

Em recente estudo avaliando os microrganismos observados em 104 pacientes com infecções urinárias no setor de infecções da maternidade do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, encontrou-se a *Escherichia coli* em 61%, *Staphylococcus saprophyticus* em 13% e *Enterococcus faecalis* em 11% dos casos, sendo que os demais agentes predominaram em 17% do total, sendo os mais prevalentes: *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* e *Staphylococcus epidermidis*.

O segundo microrganismo mais encontrado foi o *Staphylococcus aureus* com cerca de 13% dos casos isolados. Na literatura, encontramos este agente sem significância para os casos de ITU em gestantes, mas com relevância aos casos de ITU após instrumentação vesical nosocomial (FERNANDES, 2000).

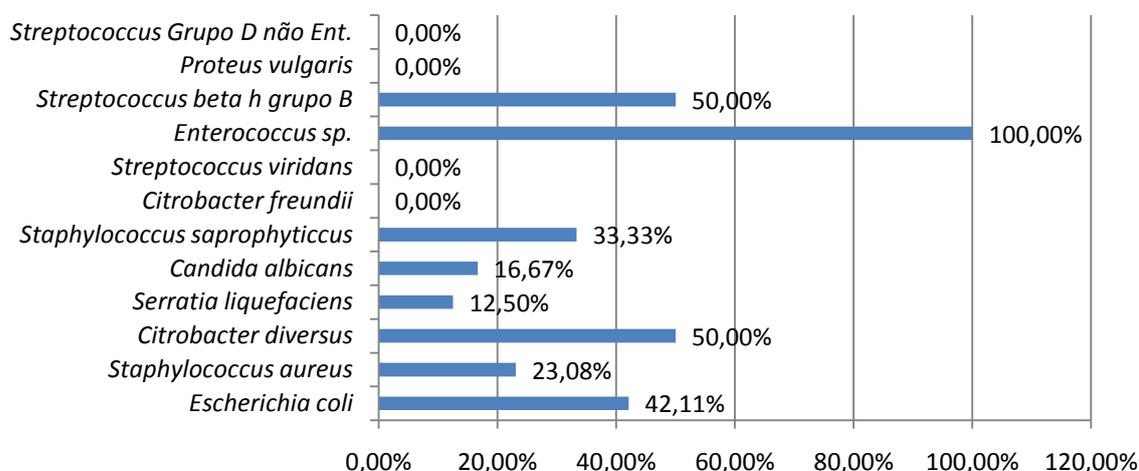
Nota-se ainda, com certa freqüência, a presença do *Citrobacter diversus*, com cerca de 12%. Em estudo realizado por Pires et al. (2007), ao analisar os agentes causadores de ITU avaliando mais de 2.000 amostras de urocultura, encontra uma incidência de *Escherichia coli* em 62,4% dos casos, estando o *Citrobacter diversus* com menor prevalência, somando-se aos outros agentes com um percentual de 16,6%, valores próximos aos encontrados no presente trabalho.

A existência de uma forma de transmissão vertical é possível, mas pouco provável. Surtos epidêmicos de *Citrobacter diversus* em serviços neonatais, quando presentes, são em sua maioria relacionados à transmissão cruzada através das mãos do profissional da instituição hospitalar (KLEIN, 1995).

5.3 Leucocitúria e microrganismo

Para que se pudesse determinar a virulência e patogenicidade do microrganismo, relacionamos cada um deles com a presença ou não de leucocitúria. O gráfico3 mostra os microrganismos identificados e quando de sua identificação, o percentual de leucocitúria presente na urina.

Gráfico 3 - Microrganismo identificado e presença de leucocitúria associada



Os dados apresentados no gráfico3 mostram, em destaque os enterococos associados de maneira muito forte à presença de leucocitúria. Apesar de poucos casos identificados (n=3), em todos eles, houve a presença de leucócitos acima de 10.000 mL. Nas ITUS complicadas, a incidência de Gram positivos resistentes como os enterococos são maiores, pois existem fatores de virulência da bactéria que influenciam o grau de acometimento na infecção, justificando assim para este agente a presença de leucócitos aumentados na urina (HEILBERG; SCHOR, 2003).

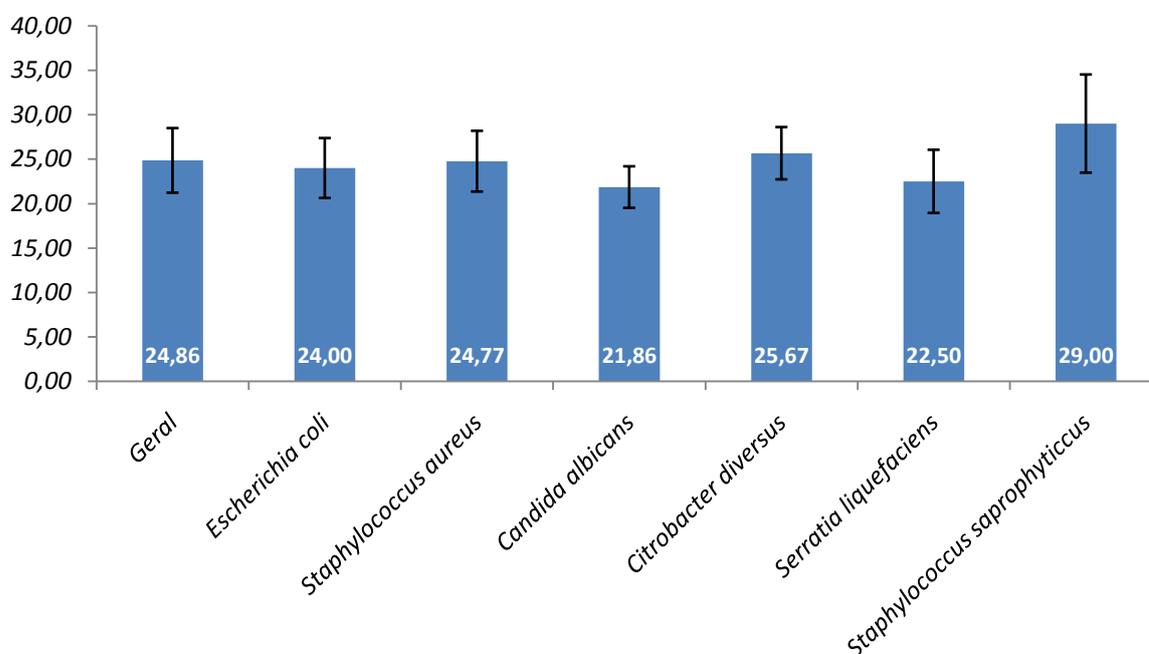
Vale ressaltar que o Estreptococo beta-hemolítico do Grupo B, *Citrobacter diversus*, e a *Escherichia coli*, apresentaram graus significativos de leucocitúria associada à ITU. Com o resultado de Urina I demonstrando leucocitúria e bacteriúria, associado a uma clínica compatível, por vezes é fortemente sugestivo de ITU permitindo ao médico o imediato início da terapêutica para a paciente (HASENACK, 2004). Por outro lado, o aumento do número de leucócitos na urina, não deve ser avaliado de forma isolada, pois esta alteração também pode estar

presente em outras afecções como doenças tubulointersticiais, contaminação vaginal, glomerulonefrites e apendicite (PAULA et al., 2005).

5.4 Microrganismo e idade da gestante

Os microrganismos identificados foram plotados contra a idade das pacientes para se verificar a maior ou menor incidência de determinado agente em relação à idade das gestantes. Os dados são apresentados no gráfico 4.

Gráfico 4 - Idade média das gestantes (\pm DP), segundo o microrganismo identificado



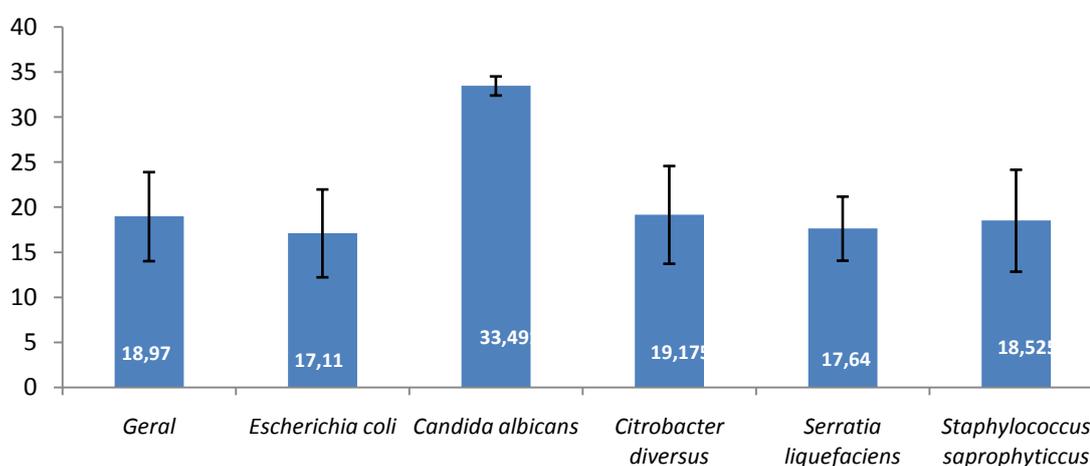
O gráfico 4 mostra a idade média das pacientes segundo o microrganismo identificado e a média geral para todos os microrganismos. A análise de variância ($p=0,44$), não mostrou diferença entre as variáveis estudadas.

5.5 Microrganismo e idade gestacional

O presente estudo dividiu os trimestres gestacionais em semanas. O primeiro trimestre gestacional abrangeu de zero a 13,3 semanas, o segundo de 13,4 semanas a 26,6 semanas e o terceiro trimestre de 26,7 a 40 semanas. Das ITUs diagnosticadas, 40,45% ocorreram no primeiro trimestre de gestação, 33,71% no segundo e 25,84% dos casos manifestados no terceiro trimestre. Situação distinta foi encontrada e relatada por Oli et al. (2010), que mostrou o terceiro trimestre gestacional, responsável por 56,09% das ITUs, o segundo trimestre em torno de 35,36% e apenas 7,31% manifestados no primeiro trimestre gestacional.

O dado abaixo demonstrado, relacionou a idade gestacional em semanas, com a presença do microrganismo na urina das gestantes. O gráfico 5 mostra esses resultados.

Gráfico 5 - Idade média gestacional (semanas) (\pm DP), segundo o microrganismo identificado



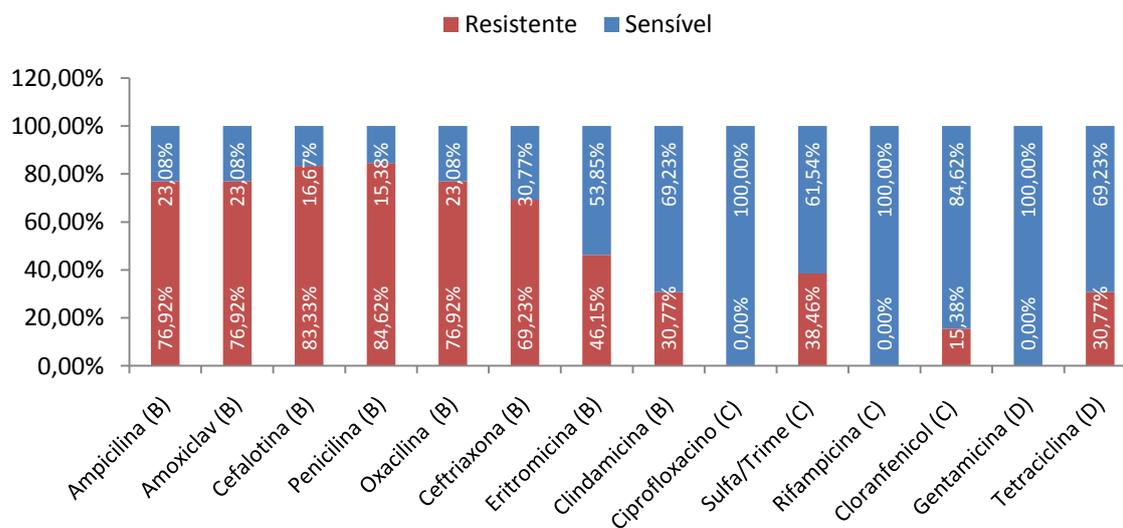
Os dados apresentados mostram uma idade média gestacional de 18,98 semanas e nenhuma diferença entre as médias, após teste de análise de variância ($p=0,054$). A presença de *Candida albicans* no terceiro trimestre gestacional mostrou-se mais presente, porém sem significado estatístico ($p=0,054$). Em estudo realizado por Simões et al. (1993), demonstrou-se uma maior prevalência de *Candida albicans*, como agente principal de infecções do trato genital presentes no terceiro trimestre gestacional.

5.6 Sensibilidade dos microrganismos

Os microrganismos isolados foram testados com relação à sua sensibilidade/resistência, contra os seguintes antimicrobianos. De uma forma geral, em média, os microrganismos responderam com padrão de sensibilidade à 75,21% dos fármacos testados.

5.6.1 Sensibilidade do *Staphylococcus aureus*

Gráfico 6 - Percentual de cepas resistentes/sensíveis de *Staphylococcus aureus* frente aos antimicrobianos testados

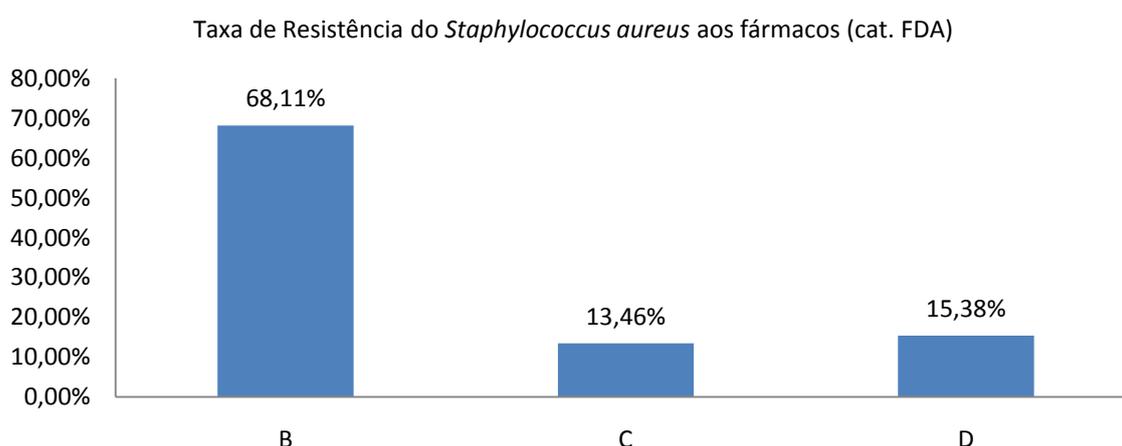


Os dados do gráfico6 mostram os padrões de sensibilidade e resistência do *Staphylococcus aureus* frente aos fármacos testados. A figura mostra também a classificação do fármaco, segundo sua teratogenicidade (FDA). Não houve nenhum fármaco com resistência total (100%), porém, o que se nota claramente é uma tendência em sensibilidade diminuída aos fármacos seguros.

Os fármacos de categoria B, responderam de forma muito menos intensa que aqueles menos seguros, categorias C e D. A implicação direta desse fato na terapêutica é a falta de opções seguras que o clínico tem ao prescrever um fármaco para gestantes, pois só aqueles com pouca (C) ou nenhuma segurança (D) é que ainda detém atividade frente ao *Staphylococcus aureus*.

Importante ressaltar a pouca atividade contra esses microrganismos mostrada pela ampicilina e amoxicilina (cerca de 77% de resistência), fármacos de eleição em infecções urinárias na gestação (BRASIL, 2006;FIGUEIREDO 2007; BRASIL,2010).

Gráfico 7 - Percentual de cepas resistentes de *Staphylococcus aureus* frente aos antimicrobianos testados, segundo categoria do FDA



Os dados apresentados no gráfico 7 mostram, de forma ainda mais clara o que foi relatado para a sensibilidade do *Staphylococcus aureus* e os padrões de segurança dos fármacos testados. Em média, 68,11% das cepas de *Staphylococcus aureus* mostraram-se resistentes à esses fármacos considerados mais seguros

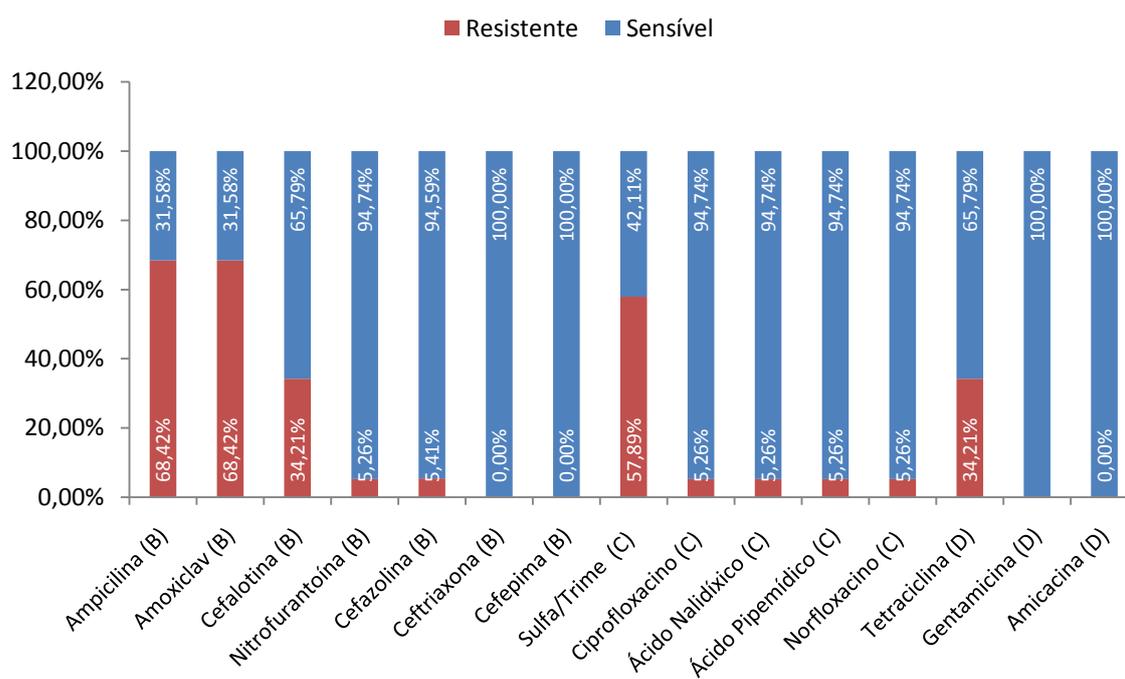
(Categoria B). Para aqueles com pouca ou nenhuma segurança, os padrões de sensibilidade foram muito superiores.

Questões de segurança na utilização de medicamentos por gestantes e as consequências geradas nos recém nascidos vem sendo causa de grande preocupação após fatos ocorridos entre o final da década de 50 e o início dos anos 60 com o uso da talidomida (CARMO, 2003). Os dados encontrados no presente estudo indicam uma situação preocupante, pois os fármacos com maior segurança estabelecida (Cat. B), mostraram-se os mais ineficazes quando comparados aos da categoria C e D. Essa condição tem se repetido em inúmeras publicações recentes (JOLLEY; WING, 2010; MASINDE et al., 2009; ASSEFA et al., 2008).

A pouca segurança dos fármacos que ainda mantém atividade frente a esses microrganismos podem colocar em risco a segurança do feto, especialmente se empregadas durante o primeiro trimestre de gestação (SA DEL FIOLE et al., 2000).

5.6.2 Sensibilidade da *Escherichia coli*

Gráfico 8 - Percentual de cepas resistentes/sensíveis de *Escherichia coli* frente aos antimicrobianos testados



Os dados do gráfico 8 mostram os padrões de sensibilidade e resistência da *Escherichia coli* frente aos fármacos testados. A figura mostra também a classificação do fármaco, segundo sua teratogenicidade (FDA). Não houve nenhum agente com resistência total (100%), porém, muito próximo. O que se nota claramente é que com relação aos fármacos de maior segurança, temos opções seguras de tratamento com diminuição considerável para a ampicilina e amoxicilina mais clavulanato.

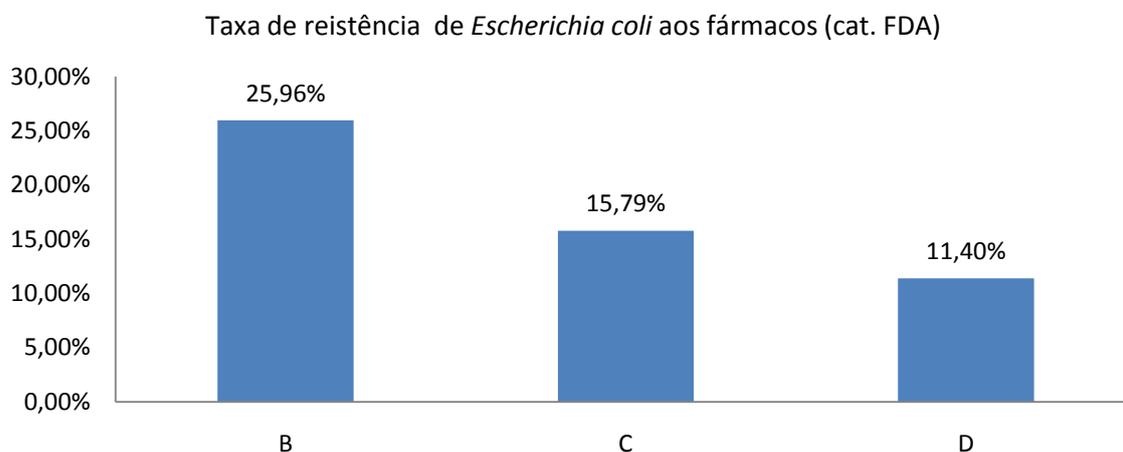
Os fármacos de categoria B, responderam de forma intermediária, mas com maior intensidade na sensibilidade dos agentes aos fármacos de classificação de risco C e D.

Importante ressaltar a grande resistência por parte do agente aos fármacos ampicilina e amoxicilina (cerca de 68,42% de resistência), como já citado, antimicrobianos de eleição para o tratamento da infecção urinária em gestantes (BRASIL,2006; FIGUEIREDO, 2007;BRASIL, 2010).

Estudo conduzido por Jamie et al. (2002), apresenta como principal agente causador de ITU em gestantes a *Escherichia coli* (n=71), porém em sua população, detectou um perfil de sensibilidade diferente dos achados do presente estudo. Já nos dados mostrados por Celen et al. (2011), o perfil de sensibilidade da *Escherichia coli* para a ampicilina esteve em torno de 57,5% e este autor finaliza suas conclusões propondo a fosfomicina como protocolo, uma vez que em sua população a sensibilidade do agente esteve em 95,4%.

Casas (2009), em estudo sobre a prevalência da resistência a ampicilina em gestantes com ITU em um Hospital Universitário na Colômbia, recomenda após análise, que não se deve usar a ampicilina como droga de eleição para o tratamento frente à *Escherichia coli* por apresentar taxa de resistência de 58%, em proporções parecidas com a de nosso estudo. Esse resultado, semelhante ao aqui encontrado, reforça a necessidade de um maior controle sobre a utilização de antimicrobianos, pois fármacos recomendados pelos principais protocolos nacionais (BRASIL, 2006;FIGUEIREDO, 2007, BRASIL,2010) e internacionais têm se mostrado ineficazes na prática clínica.

Gráfico 9 - Percentual de cepas resistentes de *Escherichia coli* frente aos antimicrobianos testados, segundo categoria do FDA

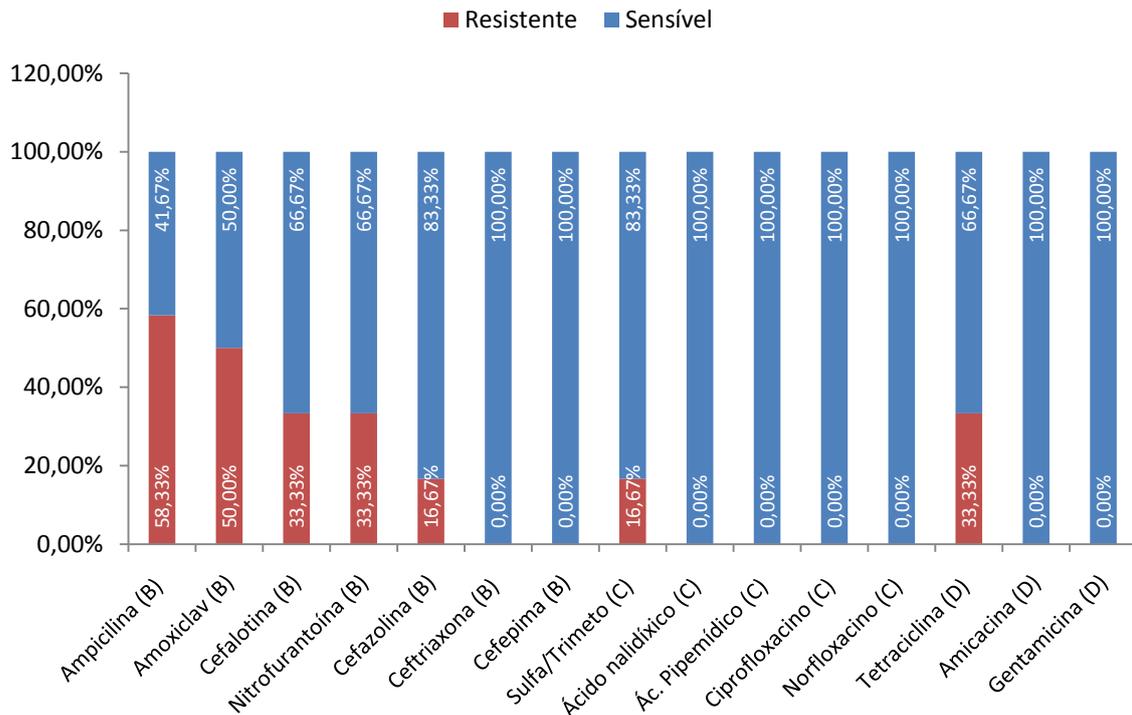


Os dados apresentados no gráfico 9 mostram, de forma ainda mais clara o que foi relatado para a sensibilidade da *Escherichia coli* e os padrões de segurança dos fármacos testados. Em média, 25,96% das cepas de *Escherichia coli* mostraram-se sensíveis à esses fármacos considerados mais seguros (Categoria B). Para aqueles com pouca ou nenhuma segurança, os padrões de sensibilidade foram inferiores, nos dando mais tranqüilidade na escolha de fármacos seguros.

Outros autores (DUARTE et al., 2002) têm encontrado perfis diferentes de sensibilidade/resistência para a ampicilina, mostrando-a ativa em 60% dos casos de infecção por *Escherichia coli* (fármaco de eleição na gestação). Esse fato mostra a necessidade do conhecimento da prevalência e do padrão de resistência antimicrobiana locais para facilitar o estabelecimento de uma terapêutica antimicrobiana eficaz e segura.

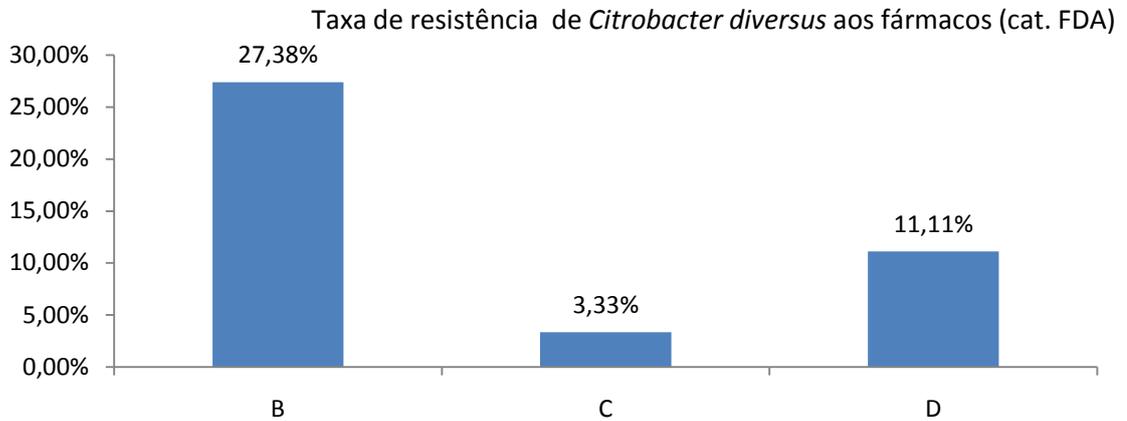
5.6.3 Sensibilidade do *Citrobacter diversus*

Gráfico 10 - Percentual de cepas resistentes/sensíveis de *Citrobacter diversus* frente aos antimicrobianos testados



Os dados do gráfico 10 mostram os padrões de sensibilidade e resistência do *Citrobacter diversus* frente aos fármacos testados. A figura mostra também a classificação do fármaco, segundo sua teratogenicidade (FDA). Não houve nenhum fármaco com resistência total (100%), apenas parcial e significativa como a ampicilina em 58,33% de resistência e para a amoxicilina em 50%. O que se nota claramente é que com relação aos fármacos de maior segurança, temos entre a ceftriaxona e cefepima 100% de sensibilidade.

Gráfico 11 - Percentual de cepas resistentes de *Citrobacter diversus* frente aos antimicrobianos testados, segundo categoria do FDA

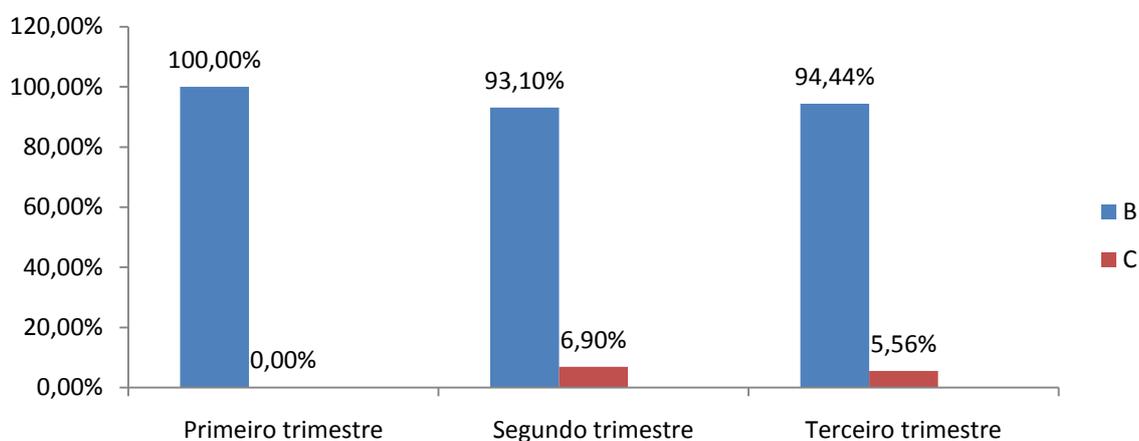


Os dados apresentados no gráfico 11 mostram, de forma ainda mais clara o que foi relatado para a sensibilidade do *Citrobacter diversus* e os padrões de segurança dos fármacos testados. Em média, 27,38% das cepas de *Citrobacter diversus* mostraram-se sensíveis à esses fármacos considerados mais seguros (Categoria B). Para aqueles com pouca ou nenhuma segurança, os padrões de resistência foram inferiores.

5.7 Terapêutica instituída e trimestre gestacional

A terapêutica instituída para a infecção urinária nas gestantes foi agrupada por trimestre gestacional, para que pudéssemos avaliar a segurança da utilização, segundo classificação do FDA.

Gráfico 12 - Classificação da terapêutica instalada (Critério FDA) segundo o trimestre de gestação



O gráfico é claro em mostrar que as gestantes que estiveram sob terapêutica antimicrobiana durante o primeiro trimestre da gestação, foram todas tratadas com fármacos da categoria B, a mais segura para os antibióticos. Coelho (2008) relata em estudo sobre a prevalência de infecção do trato urinário e bacteriúria em gestantes da clínica ginecológica do Ambulatório Materno Infantil de Tubarão-SC no ano de 2005, resultados seguros quanto a terapêutica empregada, sendo 40,63% com o uso da cefalexina e 18,75% para fosfomicina e ampicilina. Fonseca, 2002 relata em estudo nacional, que dos fármacos utilizados por gestantes, penicilina representa 54% e em seguida as cefalosporinas perfazendo 23,4%, demonstrando segurança na utilização. Dentre os prescritos, a cefalexina, ocupa o primeiro lugar, em acordo com a literatura (LEE, 2008; CZEIZEL, 2001).

Para o segundo trimestre gestacional, temos 6,90% das gestantes tratadas com fármacos da categoria C, o que poderia expor o feto a riscos de teratogenicidade e riscos gestacionais.

Durante o terceiro trimestre de gestação houve prescrição de fármacos da categoria C em 5,56% das gestantes. Durante essa fase, o risco de teratogenicidade está afastado, porém, é neste período que encontramos riscos e contra indicações de fármacos como a sulfa, pois esta, como já descrito acaba por competir com a bilirrubina devido a sua ligação com a albumina plasmática, deslocando-a, favorecendo a altas concentrações de bilirrubina livre no sangue fetal, expondo o neonato à hiperbilirrubinemia (SA DEL FIOLE et al., 2000).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados encontrados no presente estudo nos mostram inicialmente que 22,5% das gestantes, nas UBSs analisadas, tinham até 19 anos completos na data da coleta da amostra e denota um número de gestantes em idade precoce, fato que merece atenção, pois a orientação na utilização de métodos contraceptivos deve estar entre as prioridades nos serviços de saúde.

O presente estudo também identificou resultados, onde o principal agente causador de infecção urinária foi a *Escherichia coli*, como já citado por inúmeros autores, em estudos anteriores a este. Relativamente ao perfil de sensibilidade do agente microbiano aos fármacos de utilização segura, o referido agente mostrou-se sensível, porém a sensibilidade aos fármacos mostrou-se inversamente proporcional à segurança deles, ou seja, aqueles com menor segurança mostraram-se mais eficazes. Esse fato reforça a grande preocupação que a classe médico-científica tem tido com a resistência bacteriana, pois apenas fármacos de maior toxicidade, têm se mostrado eficazes, o que preocupa, especialmente nos casos de gestação.

Merece destaque o perfil de sensibilidade apresentado pelo *Staphylococcus aureus* quem média, mostrou-se resistente em 68,11% das vezes à categoria de fármacos considerados mais seguros (Categoria B), citamos em especial os fármacos que estão como referencia nos protocolos nacionais como a ampicilina e amoxicilina.

Faz-se necessário destacar que, na realização do teste de sensibilidade, encontramos sendo testado a cefalotina sendo que esta não se encontra disponível na rede e, em contrapartida temos disponível a cefalexina que por sua vez não é testada quanto a sensibilidade ou resistência dos agentes.

Esse fato merece ênfase, pois como referido, na maioria das vezes o tratamento eleito para ITU em gestantes e não gestantes, é feito de forma empírica, sem aguardar resultados laboratoriais, optando-se no caso das gestantes, pelos mais seguros. Neste sentido, os resultados do presente estudo mostram-se

preocupantes, pois ao eleger a terapêutica segura, o clínico estará ao mesmo tempo e, na maioria das vezes, estabelecendo uma terapêutica ineficaz, o que gerará falha terapêutica, exposição do feto à infecção e possibilidade de ascensão do processo infeccioso.

7 CONCLUSÕES

- A gestante portadora de ITU mostrou-se com idade inferior a 19 anos em 22,5% dos casos e a média de idade das gestantes esteve em 25,43 anos.

- O principal agente associado à infecções urinárias em gestantes foi a *Escherichia coli*, seguida do *Staphylococcus aureus*.

- Embora a resistência aos fármacos disponíveis não tenha sido elevada, mostrou-se preocupante para os fármacos classificados como mais seguros segundo a classificação do FDA.

- As opções terapêuticas seguras e eficazes mostraram-se limitadas.

- Faz-se necessário a divulgação/conhecimento por parte do profissional médico que atende as gestantes, de qual o agente e perfil de sensibilidade do mesmo, a fim de direcionar o tratamento evitando riscos à saúde materno-infantil e aumento na resistência dos agentes aos fármacos disponíveis.

REFERÊNCIAS

AHLFORS, C. E. Unbound bilirubin associated with kernicterus: a historical approach. **J Pediatr.** v.137, p. 540-544, 2002.

ANDABATI, G.; BYAMUGISHA, J. Microbial aetiology and sensitivity of asymptomatic bacteriuria among ante-natal mothers in Mulago hospital, Uganda. **African Health Sciences**, v.10(4): p. 349 – 352, 2010.

ALTMANN, G.; SECHTER, I.; CAHAN, D. *Citrobacter diversus* Isolated from Clinical Material. **Journal of Clinical Microbiology**, p. 390-392. American Society for Microbiology Vol. 3, No. 4. Apr. 1976.

ANDRADE, F.V.; MARCOLINI, C. Associação entre trabalho de parto prematuro e vaginose bacteriana: uma revisão de literatura. **Rev. Min. Enf.** Out/dez; 11(4): p. 453-459, 2007.

ANDRIOLI, V.T. Urinary tract infections in the 90s: pathogenesis and management. **Infection**, v.20(4), p.251-6, 1992.

[ASSEFA, A.](#); [ASRAT, D.](#); [WOLDEAMANUEL, Y.](#); [GHIWOT, Y.](#); [ABDELLA, A.](#); [MELESSE, T.](#) Bacterial profile and drug susceptibility pattern of urinary tract infection in pregnant women at Tikur Anbessa Specialized Hospital Addis Ababa, Ethiopia. **Ethiop Med J.** Jul;v. 46(3):p. 227-35, 2008.

ASSIS, L.C.M. **Infecções urinárias em gestantes da unidade integral de atendimento da cidade de Uberlândia-mg, no período de 01/2009 a 06/2009.** Disponível em: <<http://www.artgonal.com/print/3531948>>. Acesso em: 20 jun. 2011.

BARROS, E.; MANFRO, R.C; THOMÉ, F.S; GONÇALVES, L.F.S. **Nefrologia-Rotinas: diagnóstico e tratamento.** 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 1999.

BATISTA, C.S. Infecção do Trato Urinário na Gestação: conduta. **Femina**, v.30(8): p.553-5, 2008.

BEN DAVID, S; EINARSON, T.; BEN DAVID, Y.; NULMAN, I.; PASTUSZAK, A.; KOREN, G. The safety of nitrofurantoin during the first trimester of pregnancy: meta-analysis. **Fund Clin Pharmacol**, v. 9: p.503–507, 1995.

BERKOVITCH, M.; PASTUSZAK, A.; GAZARIAN, M.; LEWIS, M.; KOREN, G. Safety of the new quinolones in pregnancy. **Obstet Gynecol.** v. 84: p.535-538, 1994.

BEZERRA, L.G.; OLIVEIRA, S.M.J.V.; LATORRE, M.R.D.O. Prevalência e fatores associados submetidas à prematuridade entre gestantes submetidas à inibição de trabalho de parto prematuro. **Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.** v. 6(2): p.223-229, 2006.

BITTAR, R.E.; CARVALHO, M.H.B.; ZUGAIB, M. Conduitas para o trabalho de parto prematuro. **Rev. Bras. Gineco. Obstet.** v.27(9): p.561-566, 2005.

BITTAR, R.E.; FONSECA, E.B.; ZUGAIB, M. Predição e prevenção do parto pré-termo. **Femina.** vol 38, nº1. p.13-22, 2010.

BITTAR, R.E.; ZUGAIB, M. Indicadores de risco para o parto prematuro. **Rev. Bras. Gineco. Obstet.** v.31(4): p.203-209, 2009.

BLACKWELL, A.; THOMAS, P.D.; WAREHAM, K.; EMERY, S. J. Health gains from screening for infection of the lower genital tract in women attending for termination of pregnancy. **Lancet.** v. 24;342(8865):p. 206-10, 1993.

BOSCIA, J.A.; KAYE, D. Asymptomatic bacteriuria in the iderly. **Infect Dis Clin North Am** v.1: p. 893-905,1987.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de gestão de alto risco.** Brasília, DF: 2000.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual técnico do pré-natal e puerpério: atenção a gestante e a puérpera no SUS-SP.** São Paulo-SP, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção á Saúde. Departamento de ações Programáticas estratégicas. Área técnica de saúde da mulher. **Pré-natal e puerpério: atenção qualificada e humanizada- manual técnico.** Brasília-DF, 2006.

BRENNA, L. Infecção do Trato Urinário. In: TADINI, V.; MARIANI NETO, C. M. **Obstetria e ginecologia: manual para o residente.** São Paulo: Rocca, cap. 52, p. 385-392, 2002.

BRIGGS, G.G.; FREEMAN, R.K.; JAFFE, S.J. **Drugs in pregnancy and lactation.** 7 ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 2005.

BRIGGS, G.G.; FREEMAN, R.K.; YAFFE, S.J. **Drugs in pregnancy and lactation**. 5 ed. Baltimore: William and Wilkins, 1998.

BRIGGS, G.G.; FREEMAN, R.K.; YAFFE, S.J. **Drugs in pregnancy and lactation**. 6 ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 2002.

BRONSEMA, D.A.; ADAMS, J.R.; PALLARES, R. et al. Secular trends in rates and etiology of nosocomial urinary tract infections at a university hospital. **J Urol**. v.150: p. 414–416, 1993.

BRUNNER, L.S.; SUDDARTH, D.S. **Tratado de enfermagem médico cirúrgica**. 10.ed.: Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. p. 1323-1344, 2005.

BRUNTON, L.; BLUMENTHAL, D.; BUXTON, I.; PARKER, K. **Goodman and Gilman's Manual of pharmacology and therapeutics**. Sulfonamides, Trimethoprim–Sulfamethoxazole, Quinolones, and Agents for Urinary Tract Infections, cap 43: 1 ed. McGraw-Hill Professional. p.727, 2007.

CAMARGO, I.L.B.C.; MASCHIETO, A. et al. Diagnóstico bacteriológico das infecções do trato urinário – uma revisão técnica. **Medicina**, Ribeirão Preto, n. 34, p. 70-78 jan-mar.,2001.

CASAS, P.; RODOLFO, L.; ORTIZ, M.; ERAZO-BUCHELI, D. Prevalencia de La resistencia a la ampicilina en gestantes com infección urinaria em el Hospital Universitario San José de Popayán (Colombia) 2007-2008. **Rev Colomb Obstet Ginecol** . v.60(4): p. 334-338, 2009.
http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74342009000400004&lng=en. Acesso em 07 de julho de 2011.

CASTRO, T. A. Medicamentos e gravidez. **Saúde Rev.**, Piracicaba, v. 5, n. 10, p. 55-61, 2003.

CELEN, S. et al. Asymptomatic Bacteriuria and Antibacterial Susceptibility Patterns in an Obstetric Population. **ISRN Obstetrics and Gynecology**. v. 1: p. 4 pages, 2011.

CESAR, J. A.; SASSI, R.A.M.; CHICA, D.A.G.; MENEZES, E.H.M.; GÜNTER, B.; POHLMANN, M.; FONSECA, T. M. V. Prevalência e fatores associados à percepção de ocorrência de corrimento vaginal patológico entre gestantes. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 12, p. 2705-2714, dez. 2009.

CHAN, K.W.; NG, W. L. Gentamicin nephropathy in a neonate. **Pathology**. v. 17: p. 514-515, 1985.

CHRISTENSEN, B. Which antibiotics are appropriate for treating bacteriuria in pregnancy? **J Antimicrob Chemother**. v. 46: p. 29-34, 2000.

COELHO, F.; SAKAE, T.M.; ROJAS, P.F.B. Prevalência de infecção do trato urinário e bacteriúria em gestantes da clínica ginecológica do ambulatório materno infantil de Tubarão-SC no ano de 2005. **ACM Arq Catarinense de Med.**; v. 37(3): p. 44-51, 2008.

CONDE-AGUDELO, A.; VILLAR, J.; LINDHEIMER, M. Maternal infection and risk of preeclampsia: systematic review and metaanalysis. **Am J Obstet Gynecol**.v.198(1): p. 7-22, 2008.

CORDEIRO, F.; SANTOS, R. M.; BLATT, J. M. Avaliação da leucocitúria em processos inflamatórios e infecciosos: relação e interpretação clínica. **News Lab**. Ed. 38, p118-126, ano VIII, 2000.

CZEIZEL, A.E.; ROCKENBAUER, M.; OLSEN, J.; SORENSEN, H.T. A teratological study of aminoglycoside antibiotic treatment during pregnancy. **Scand J Infect Dis**. v. 32: p.309-313, 2000.

CZEIZEL, A. E.; ROCKENBAUER, M.; SORENSEN, H. T.; OLSEN. J. Use of cephalosporins during pregnancy and in the presence of congenital abnormalities: a population-based, case-control study. **Am J Obstet Gynecol**. v. 184: p. 1289-1296, 2001.

CZEIZEL, A.E.; ROCKENBAUER, M.; SORENSEN, H.T.; OLSEN, J. Theteratogenic risk of trimethoprim-sulfonamides: a population-based case-control study. **Reprod Toxicol** v. 15: p. 637-646, 2001.

DANGELO, J.G.; FATTINI, C. A. **Anatomia humana sistêmica e segmentar**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, p.175 -179, 2007.

DANISOVICOVA, A.; BREZINA, M.; BELAN, S; KAYSEROVA, H.; KAISEROVA, E.; HRUSKOVIC, I.; OROSOVA, K.; DLUHOLUCKY, S; GALOVA, K.; MATHEOVA, E. et al. Magnetic resonance imaging in children receiving quinolones: no evidence of quinolone-induced arthropathy. A multicenter survey. **Chemotherapy**. v. 40: p. 209-214, 1994.

DASHE, J.S; GILSTRAP, L.C. Antibiotic use in pregnancy. **Obstet Gynecol Clin North Am.** v. 24: p. 617-629, 1997.

DELUCI, R.; OLIVEIRA FILHO, R. **Farmacologia Integrada.** 2. ed. São Paulo: Rivinter, p. 450 – 463, 2004.

DEMUTH, P.J.; GERDING, G.N.; CROSSLEY, K. *Staphylococcus aureus*: bacteriuria. **Arch Intern Med.** v. 139: p. 78–80, 1979.

DUARTE, G.; MARCOLIN, A.C; GONÇALVES, C.V.; QUINTANA, S. M.; BEREZOWSKI, A.T.; NOGUEIRA, A.A.; CUNHA, S.P. Infecção urinária na gestação: análise dos métodos para diagnóstico e tratamento. **Rev. Bras. Gineco. Obstet.** v. 24(7): p.471-477, 2002.

DUARTE, G.; MARCOLIN, A.C; QUINTANA, S.M.; CAVALLI, R.C. Infecção urinária na gestação. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.** v. 30(2): p. 93-100, 2008.

DUARTE, G. et al. Infecção urinária na gestação. **Rev Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro: 2008. Disponível em: <http://www.scielo.php?pid=S0100-2032008000200008&script=sci>. Acesso em: 18 set. 2009.

DUARTE, G. Infecções genito-urinárias na gestação. In: ALVES FILHO, N. et al. (edits.). **Perinatologia básica.** 3. ed.: Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p.129-41 2006.

ENAYAT, K.; FARIBA, F.; BAHARM, N. Asymptomatic Bacteriuria among Pregnant Women Referred to Outpatient Clinics in Sanandaj, Iran. **International Braz J Urol**, v. 34 (6): p. 699-707, 2008.

FERNANDES, A. T. et al. **Infecção hospitalar e suas Interfaces na Área da Saúde.** São Paulo: Ateneu, 2000.

FIGUEIREDO, J.A. Infecção urinária. In: **MANU: Manual de Urologia.** São Paulo: PlanMark, p.135-140, 2007.

FIHN, S.D. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. **N Engl J Med.** v. 349: p. 259-66, 2003.

FONSECA, M.R.; FONSECA, E.; BERGSTEN-MENDES, G. Prevalence of drug use during pregnancy: a pharmaco epidemiological approach. **Rev Saúde Pública**. v.36: p. 205-212, 2002.

FORREST Pharmaceuticals Monurol FDA Label information.2002.Disponível em: [http:// www.fda.gov/cder/foi/label/2000/ 50717SLR004_Monurol_lbl.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/label/2000/50717SLR004_Monurol_lbl.pdf), searched. Acesso em: dez. 2010.

GIAMARELLOU, H.; KOLOHYTHAS, E.; PETRIKKOS, G.; GAZIS, J.; ARAVANTINOS, D.; SFIKAKIS, P. Pharmacocinetics of three newer quinolones in pregnant and lactating women. **Am J Med** (Suppl 5A):p. 49S–61S, 1989.

GILSTRAP, L.C; LITTLE, B.B. Antimicrobial agents during pregnancy. In: GILSTRAP, L.C; LITTLE, B.B. (eds.).**Drugs and pregnancy**. 2.ed.New York: Chapman and Hall, p. 45–75, 1999.

GOMES, K.R.; MORON, A.F.; SILVA, R.; SIQUEIRA, A. A. Prevalence of use of medicines during pregnancy and its relationship to maternal factors. **Rev Saúde Pública**. v. 33: p.246-254, 1999.

GRADY, R. Safety profile of quinolone antibiotics in the pediatric population. **Pediatr Infect Dis J**. v. 22: p.1128-1132, 2003.

GRAHAM, J. C; LEATHART, J. B. S; KEEGAN, S. J.; PEARSON, J.; BINT, A.; GALLY, D. L. Analysis of *Escherichia coli* strains causing bacteriuria during pregnancy: selection for strains that do not express type 1 fimbriae. **Infection and Immunity**. v. 69(2): p. 794-799, 2001.

GREENWOOD, D. Inhibitors of bacterial protein synthesis. In: GREENWOOD, D. (ed.).**Antimicrobial chemotherapy** 3.ed. Oxford University Press, p. 32-48, 1997.

GROSS, J.; ROWE, B. *Citrobacter koseri* (syn. *Citrobacter diversus*): biotype, serogroup and drug resistance patterns of 517 strains. **J. Hyg., Camb**. v. 90, p. 233-239, 1983.

GUIDONI, E. B. M.;TOPOROVSKI, J. Infecção urinária na adolescência. **Jornal de Pediatria**. v. 77(2): p. 165-169, 2001.

GURGEL, M.G.I.; ALVES, M.D.S. Gravidez na adolescência: tendência na produção científica de enfermagem. Esc. Anna Nery **Rev. Enferm**. v. 12(4): p. 799-05, 2008.

HASENACK, B.S; MARQUEZ, A.S; PINHEIRO; E.H.T.; GUILHERME, R.L.; FRASSON, F.T.; AVELAR, G.S. Disúria e polaciúria: sintomas realmente sugestivos de infecção do trato urinário? **RBAC**, v. 36(3): 163-166, 2004.

HAMOD, A.K.; KHOUZAMI, V.A. Riscos na utilização de drogas não seguras. In: NIEBYL JR. **Uso de drogas na gestação**. 2.ed. São Paulo: Rocca, p.35-43, 1989. HEILBERG, I. P; SCHOR, N. Abordagem diagnóstica e terapêutica na infecção do trato urinário – ITU. **Rev Assoc Med Bras**. v. 49(1): p. 109-16, 2003.

HERNANDEZ-DIAZ, S; WERLER, M.M.; WALKER, A. M.; MITCHELL, A. A. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. **N Engl J Med**. v. 343: p. 1608-1614, 2000.

HILL, J.B.; SHEFFIELD, J.S; MCINTIRE, D.D.; WENDEL, G.D. Jr. Acute pyelonephritis in pregnancy. **Obstet Gynecol**. v. 105: p. 18–23, 2005.

HOOTON, T.M.; STAMM, W.E. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. **Infect Dis Clin North Am**. v. 11: p. 551-81, 1997.

HOOTON, T.M. Pathogenesis of urinary tract infections: an update. **J Antimicrob Chemother** . v.46 (Suppl.S1): p. 1-7, 2000.

JACOBS, L.G. Fungal urinary tract infections in the elderly: Treatment guidelines. **Drugs Aging**. v. 8: p. 89–96, 1996.

JACOBIUNAS, L. V.; PICOLI, S. U. Avaliação de infecção urinária em gestantes no primeiro trimestre de gestação. **Rev. Bras. Anal. Clin**. v. 39(1): p. 55-57, 2007.

JAMIE, W. E.; EDWARDS, R. K.; DUFF, P. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative uropathogens isolated from obstetric patients. **Infect Dis Obstet Gynecol**. v.10: p. 123–126, 2002.

JAWETZ, E. Princípios de ação dos antimicrobianos. In: KATZUNG, B.G. **Farmacologia básica e clínica**. 6. ed.: p.513-517. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1998.

JOHNSON, J.R; MANGES, A.R.; O'BRYAN, T.T.; RILEY, L. W. A disseminated multidrug-resistant clonal group of uropathogenic *Escherichia coli* in pyelonephritis. **Lancet**. v. 359: p. 2249–2251, 2002.

[JOLLEY, J. A.](#); [WING, D. A.](#) Pyelonephritis in pregnancy: an update on treatment options for optimal outcomes. [Drugs](#). v. 70(13): p.1643-55, 2010.

KLEIN, J.O. Meningite e sepse bacteriana. In: REMINGTON, J.; KLEIN, J.O.(eds). **Doenças infecciosas do feto e recém-nascido**. 4. ed. Philadelphia: Saunders, p.844-845, 1995.

KONEMAN, E.W.; ALLEM, S.D.; JANDA, W. M. **Diagnóstico microbiológico**. 5. ed. São Paulo: MEDSI, 2001.

KRCMERY, S; HROMEK, J.; DEMEOVA, D. Treatment of lower urinary infection in pregnancy. **Int J Antimicrob Agents**. 2001;17(4):279-82

LAJOS, G. J.; JUNIOR, R.P.; NOMURA, M.L.; AMARAL, E.; PEREIRA, B.G.; MELANEZ, H.; PARPINELLI, M.A. Colonização bacteriana do canal cervical em gestantes com trabalho de parto prematuro ou ruptura prematura de membranas. **Rev. Bras. Gineco. Obstet**. v. 30(8): p. 393-399, 2008.

LEE, M.; BOZZO, P.; EIRNARSON, A.; KOREN, G. Urinary tract infection in pregnancy. **Canadian Family Physician – Le Médecin de famille Canadien**. vol 54: p. 853-4, 2008.

LENZ, L.L. **Infecção urinária**. São Paulo: Fundo Editorial BYK, p.18-19; 48-50, 1994.

LOEBSTEIN, R.; ADDIS, A.; HO, E.; et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. **Antimicrob Agents Chemother**. v. 42: p.1336-9, 1998.

LOEBSTEIN, R.; KOREN, G. Clinical relevance of therapeutic drug monitoring during pregnancy. **Ther Drug Monit**. v. 24: p.15-22, 2002.

LOEBSTEIN, R.; LALKIN, A.; KOREN, G. Pharmacokinetic changes during pregnancy and their clinical relevance. **Clin Pharmacokinet**. v. 33: p. 328-43, 1997.

LOPES, A. A.; SALGADO, K.; MARTINELLI, R.; ROCHA, H. Aumento da frequência de resistência à norfloxacin e ciprofloxacina em bactérias isoladas em uroculturas. **Rev Ass Med Brasil**. v. 44(3): p. 196-200, 1998.

LOPES, A. C. **Tratado de clínica médica**. São Paulo: Rocca, v. 2. p. 2889-90, 2002.

LOPES, H.V.; TAVARES, W. Sociedade Brasileira de Infectologia e Sociedade Brasileira de Urologia – Projeto Diretrizes – **Infeção do Trato Urinário: Diagnóstico**, 2004.

LUCENA, E. S. et. al. Infecção urinária em gestantes que frequentam o pré-natal de baixo risco no núcleo de hospital - universidade federal de mato grosso do sul (NHU-UGMS): intervenções de enfermagem para prevenção e tratamento. **Ensaio e ci.**, Campo Grande, v. 10, n. 3, p. 113 - 124, dez. 2006.

MANDELL, G. L.; DOUGLAS, R.G. et al. **Principles and practice of infectious diseases**. 6. ed. Library of Congress Cataloging-in-Publication Data. 2005.

[MASINDE, A.](#); [GUMODOKA, B.](#); [KILONZO, A.](#); [MSHANA, S. E.](#) Prevalence of urinary tract infection among pregnant women at Bugando Medical Centre, Mwanza, Tanzania. [Tanzan J Health Res.](#) v. 11(3): p. 154-9, 2009.

MANTOVANI, A.; CALAMANDREI, G. Delayed developmental effects following prenatal exposure to drugs. **Curr Pharm Des.** v. 7: p. 859-880, 2001.

MARTINS, M.G.; SIMÕES, F.M.V.; TABORDA, W.; BERTINI, A.M. Trabalho de Parto Pré-termo: fatores de risco associados e medidas terapêuticas. **Femina**, v. 32(5): p. 353-357, 2004.

MCDERMATT; CALLAGHAM, W.; SZWEJBKA, L.; MANN, H.; DAGUISE, V. Urinary tract infections during pregnancy and mental retardation and developmental delay. **Obstet Gynecol.** v. 96(1): p. 1 13-9, 2000.

MENGUE, S. S; SCHENKEL, E.P.; DUNCAN, B.B.; SCHMIDT, M.I. Drug use by pregnant women in six brazilian cities. **Rev Saúde Pública.** v. 35: p. 415-420, 2001.

MILLAR, L.K.; COX, S. M. Urinary tract infections complicating pregnancy. **Infect Dis Clin North Am.** v. 11: p. 13-26, 1997.

MONIFF, G.R.G.; BAKER, D.A. Urinary tract infections in pregnancy. In: **INFECTIOUS diseases in obstetrics and gynecology**—5th. London: Taylor & Francis e-Library, p.706-720, 2005.

MORTALIDADE infantil em Sorocaba cai 48%. Portal Sorocabano. Sorocaba, SP, sex, 26 de Agosto de 2011, 20:28h.

NAGAI, A.; MIYAZAKI, M.; MORITA, T.; FURUBO, S.; KIZAWA, K.; FUKUMOTO, H.; SANZEN, T.; HAYAKAWA, H.; KAWAMURA, Y. Comparative articular toxicity of garenoxacin, a novel quinolone antimicrobial agent, in juvenile beagle dogs. **J Toxicol Sci.** v. 27: p. 219-28, 2002.

NAJAR, M.S; SALDANHA, C.L.; BANDAYKA. Approach to urinary tract infections. **Indian J Nephrol.** v. 19(4): p. 129–139, 2009.

NICOLLE, L. E. Asymptomatic bacteriúria when to screen and when to treat. **Infect Dis Clin N Am.** v.17: p. 367–394, 2003.

NIEBYL, J.R. Antibiotics and other anti-infective agents in pregnancy and lactation. **Am J Perinatol.** v. 20: p. 405-414, 2003.

NOGUEIRA, N. A. P.; MOREIRA, M. A. A. Bacteriúria assintomática em gestantes do Centro de saúde ambulatorial Abdoral Machado, Cratéus – CE. **R B A C**, vol. 38(1): p. 19-21, 2006.

NOMURA, M. L.; JUNIOR, R.P.; OLIVEIRA, U. M.; CALIL, R. Colonização materna e neonatal por estreptococo do grupo B em situações de ruptura pré-termo de membranas e no trabalho de parto prematuro. **Rev. Bras. Gineco. Obstet.** v. 31(8): p. 397-403, 2009.

OLI, A. N. et al. The prevalence and bacteriology of asymptomatic bacteriuria among antenatal patients in Nnamdi Azikiwe University Teaching Hospital Nnewi: South Eastern Nigeria. **Nigerian Journal of Clinical Practice.** v. 13(4): p. 409-412, 2010.

PALÁCIOS, Y. V. F.; GÓMEZ, C.F. E.; CANESE, J. O.; FRANCO, Y. E. P. Alta frecuencia de infección urinaria em El embarazo – um estúdio de 100 pacientes. **Rev Med Actual.** v. 1(2): p. 15-20, 2001.

PAULA, L. G.; KRAHE, C; CARVALHO, R. L. Infecção urinária e gestação. **Femina.** v. 33(3): p. 209-213, 2005.

PEIXOTO, S. **Pré-Natal.** 3. ed. São Paulo: Rocca, p. 30-49, 2004.

PEREZ, M. D. C; CARRERETTE, F. B.; DEKERMACHER, S. Infecção do trato urinário: classificação geral e quadro clínico. **International Braz J Urol.** v. 29(3): p. 3-10, 2003.

PERKINS, R. P. Hydropsfetalis and stillbirth in a male glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient fetus possibly due to maternal ingestion of sulfisoxazole; a case report. **Am J Obstet Gynecol.** v. 111: p. 379-381, 1971.

PHILIPSON, A.; STIERNSTEDT, G.; EHRNEBO, M. Comparison of the pharmacokinetics of cephadrine and cefazolin in pregnant and non-pregnant women. **Clin Pharmacokinet.** v. 12: p. 136-144, 1987.

PIRES, M. C.S; FROTA, K. S; MARTINS JUNIOR, P. O.; CORREIA, A. F.; ESCALANTE, J. J. C; SILVEIRA, C.A. Prevalência e suscetibilidades bacterianas das infecções comunitárias do trato urinário, em Hospital Universitário de Brasília, no período de 2001 a 2005. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** v. 40(6): p. 643-647, nov-dez, 2007.

POLETTO, K. Q.; REIS, C. Suscetibilidade antimicrobiana de uropatógenos em pacientes ambulatoriais na cidade de Goiania, GO. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** Uberaba, v.38, n.5, Oct.2005.

QUIROGA-FEUCHER, G.; ROBLES-TORRES, R. E.; RUELAS-MORAN, A.; GÓMEZ-ALCALÁ, A. V. Bacteriúria assintomática em mujeres embarazadas. **Rev Med Inst Mex Seguro Soc.** v. 45(2): p. 169-72, 2007.

RAO, J. M.; ARULAPPU, R. Drug use in pregnancy. How to avoid problems. **Drugs.** v. 22: p. 409-414, 1981.

REID, D. W.; CAILLE, G.; KAUFMANN, N. R. Maternal and transplacental kinetics of trimethoprim and sulfamethoxazole, separately and in combination. **Can Med Assoc J.** v. 14: p. 67-72, 1975.

REZENDE, J. **Obstetrícia fundamental.** 4. ed. p.69-81. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 1986.

ROBERT, R.; MUDER, C.; BRENNEN, J. D.; RIHS, M. M.; WAGENER, A. O.; JANET, E.; VICTOR, L. Y. Isolation of *Staphylococcus aureus* from the Urinary Tract: Association of Isolation with Symptomatic Urinary Tract Infection and Subsequent Staphylococcal Bacteremia. **Clinical Infectious Diseases.** v. 42: p. 46–50, 2006.

RODRIGUES, T. M.; GRIECO, A.S; SIMOES, F.A.; CASTILHO, L. N. Infecção Urinária. **R B M. Especial Como Diagnosticar e Tratar** v 67, Dez/2010.

RONALD, A.R.; HARDING, G. K.M. Complicated urinary tract infections. **Infect Dis Clin North Am.** v. 11: p. 583-92, 1997.

RUGOLO, L. M. S. **Manual de neonatologia.** 2.ed revista, ampliada e atualizada. Rio de Janeiro: Revinter, p. 221-225, 2000.

SA DEL FIOLE, F.; ROCHA DE MATTOS FILHO, T.; GROppo, F. C. Evaluation in an animal model and in vitro of the combination clavulanic acid and cephalosporins against beta-lactamase producing and non producing *Staphylococcus aureus* strains. **Braz J Infect Dis.** v. 4: p. 36-42, 2000.

SATO, A. F. et al. Nitrito urinário e infecção do trato urinário por cocos Gram positivos. **J. Bras. Patol. Med.Lab.** v. 41, n. 6, p. 397-404, 2005.

SARAVANOS, K.; DUFF, P. The quinolone antibiotics. **Obstet Gynecol Clin North Am.** v. 19: p. 529-537, 1992.

SCHIEVE, L. A.; HANDLER, A.; HERSHOW, R.; PERSKY, V.; DAVIS, F. Urinary tract infection during pregnancy: its association with maternal morbidity and perinatal outcome. **Am J Public Health.** v. 84: p. 405-10, 1994.

SCHNAR, R. J.; SMAILL, F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. **Eur J Clin Invest.** v. 38 (S2): p. 50-57, 2008.

SCHNEIDER, P. F.; RILEY, T. V. *Staphylococcus saprophyticus* urinary tract infections: epidemiological data from Western Australia. **Eur J Epidemiol.** v. 12: p. 51-54, 1992.

SEGRE, C.A. M.; LIPPI, U. G. Rotura prematura das membranas. In: SEGRE, C.A. M. **Perinatologia: fundamentos e prática.** p.184-187. São Paulo: Sarvier, 2002.

SEGRE, C.A. M. **Perinatologia: fundamentos e prática.** p.107-109, 198-205. São Paulo: Sarvier, 2002.

SHEPHERD, G. M. Hypersensitivity reactions to drugs: evaluation and management. **Mt Sinai J Med.** v. 70: p. 113-25, 2003.

SOPER, D. E. Urinálise e infecção do trato urinário: atualização para médicos. **Infect Dis Obstet Gynecol.** v. 9: p. 249-255, 2001.

SROUGI, M. Infecção Urinária. In: CURY, J.; SIMONETTI, R.; SROUGI, M. **Urgências em urologia**. p. 359-362. São Paulo: Sarvier, 1999.

SVANBORG, C; GODALY, G. Bacterial virulence in urinary tract infection. **Infect Dis Clin North Am**. v. 11: p. 513–29, 1997.

TAVARES, W.; LOPES, H. V. Infecção Urinária. In: TAVARES, W.; MARINHO, L. A. C. **Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias**. p. 630-40. 2.ed. São Paulo: Atheneu, 2007.

TEDESCO, J. J. A. Adaptações do organismo materno à gestação. In: SEBASTIÃO, P.; TEDESCO, J. J. A. **Diagnóstico e terapêutica das patologias obstétricas**. p. 1-17. São Paulo: Atheneu; 1984.

TURIANI, M. **Hábitos de higiene genital e infecção no trato urinário auto referida na gestação**. Dissertação (Mestrado) – Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

VAZ, F.A.C.; MANISSADJIAN, A.; ZUGAIB, M. **Assistência à gestante de alto risco e ao recém-nascido nas primeiras horas**. cap. 59, p. 122. São Paulo: Atheneu, 1993.

VIEIRA NETO, O. M. Infecção do trato urinário. In: **SIMPÓSIO urgências e emergências infecciosas**, Ribeirão Preto, v. 36: p. 365-369, abr./dez.2003.

WALSH, P. C.; RETIK, A. B.; VAUGHAN, E. D.; WEIN, A. J.; SCHAEFFER, A. Infections of Urinary Tract. In: CAMPBELL, S. **Urology**. 9. ed. Philadelphia: Saunders, 2007.

WELLER, T. M. A.; REES, E. N. Antibacterial use in pregnancy. **Drug Saf**. v. 22: p. 335-338, 2000.

WILLIAMS, W. W.; MARIANO, J.; SPURRIER, M. et al. Nosocomial meningitis due to *Citrobacter diversus* in neonates: New aspects of the epidemiology. **J Infect Dis**. v. 150: p. 229–235, 1984.

WINSTANLEY, T. G.; LIMB, D. I.; EGGINGTON, R.; HANCOCK, F. A. 10 years survey of the antimicrobial susceptibility of urinary tract isolates in the UK: the Microbe Base project. **J Antimicrob Chemother**. v. 40: p. 591–4, 1997.

WROCLAWSKI, E. R.; BEZERRA, C.A.; MARINELLI, C. M. Uropatias. In: PEIXOTO S; SANCOVSKI, M.; MENDES, E. T. R.; FERNANDES, G. L.(edits.).**Pré-Natal**. p. 837-850. 3. ed. São Paulo: Rocca, 2004.

YABE, K.; YOSHIDA, K.; YAMAMOTO, N.; NISHIDA, S; OHSHIMA, C; SEKIGUCHI, M.; YAMADA, K.; FURUHAMA, K. Diagnosis of quinolone-induced arthropathy in juvenile edogs by use of magnetic resonance (MR) imaging. **J Vet Med Sci**. v. 59: p. 597-9, 1997.

ANEXO A



Secretaria da Saúde

AUTORIZAÇÃO PARA COLETA DE DADOS EM PRONTUÁRIO E
ACESSO A EXAMES DE URINA DE GESTANTES DAS UBSs LARANJEIRAS E PAINEIRAS
NECESSÁRIOS PARA REALIZAÇÃO DE PESQUISA

Declaro, a fim de viabilizar a execução da pesquisa intitulada “Uso racional de antimicrobianos em gestantes com Infecção do Trato Urinário”, sob a responsabilidade da pesquisadora MARISOL ALVES FESTA, COREN SP 64.649, RG: 22.847.494-2 vinculada a Universidade de Sorocaba, que a UBS LARANJEIRAS, UBS PAINEIRAS e o Laboratório de Análises Clínicas que analisa as uroculturas / urina I das gestantes do Sistema Único de Saúde de nosso município, estão autorizados e disponíveis para a coleta dos dados. Estão ciente os Coordenadores das referidas unidades para viabilizar e facilitar o andamento da pesquisa neste ano corrente.

Trata-se de uma Dissertação de Mestrado, o qual pertence ao *PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DA UNIVERSIDADE DE SOROCABA*, que será desenvolvido nas Unidades Básicas de Saúde supracitadas, e que de acordo com a Folha de Rosto do CONEP pertence ao Grupo III. A pesquisa em questão atende plenamente a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, bem como as normas complementares ao mesmo. A pesquisadora garante o sigilo quanto à identificação dos sujeitos pesquisados e também, um retorno ao término da pesquisa, quanto às informações encontradas.

Sem mais para o momento

Sorocaba, 11 de agosto de 2010.

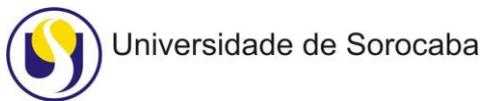


Dr. Milton Ribeiro Palma
Secretário da Saúde

Dr. Milton Ribeiro Palma

Secretário da Saúde

ANEXO B



Sorocaba, 07 de outubro de 2010.

Protocolo CEP Nº: 023/2010

Projeto de Pesquisa: “Uso Racional de Antimicrobianos em Gestantes com Infecção do Trato Urinário”

Pesquisador Responsável: Prof. Dr. Fernando De Sá Del Fiol

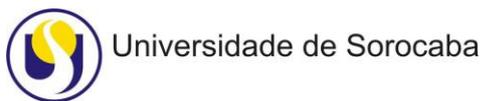
Pesquisador Participante: Marisol Alves Festa

Parecer Consubstanciado CEP – Uniso

- Aprovado**
- Aprovado com Recomendação**
- Reprovado**

O projeto de pesquisa intitulado “**Uso racional de antimicrobianos em gestantes com Infecção do Trato Urinário**” que consiste em Projeto de Dissertação de Mestrado ao qual pertence ao programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Farmacêuticas pertencente à área do conhecimento “Ciências da Saúde – Saúde Coletiva”, sob responsabilidade do Prof. Dr. Fernando De Sá Del Fiol, vinculado à Universidade de Sorocaba e, portanto, submetido ao CEP – Uniso encontra-se **aprovado** de acordo com as exigências constantes na Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996 do Conselho Nacional de Saúde, órgão ligado ao Ministério da Saúde.

Os autores propõem a avaliação da utilização racional dos antimicrobianos prescritos para o tratamento das infecções do trato urinário (ITU) em gestantes no Município de Sorocaba e a relação com os agentes causadores e seu perfil de sensibilidade, avaliar a terapêutica empregada, analisar o perfil da gestante com



urocultura positiva no que se refere a idade, semana gestacional, escolaridade e gestações anteriores, e informar ao campo de estudo os resultados encontrados.

Na metodologia proposta, trata-se de um estudo do tipo exploratório descritivo retrospectivo com abordagem quantitativa, onde serão analisados dados demográficos, sociais e relacionados com a história obstétrica. Os dados serão coletados através dos prontuários das gestantes com suspeita e confirmação de infecção do trato urinário. O período será de janeiro a agosto de 2010 contemplando 100 sujeitos sendo que os prontuários estão arquivados nas Unidades Básicas de Saúde Laranjeiras e Paineiras do município de Sorocaba, disponíveis para consulta.

A justificativa apresentada pelos autores para estes locais de coleta de dados é devido a Unidade Básica de Saúde (UBS) Laranjeiras possuir um dos maiores índices de mortalidade infantil e a UBS Paineiras com localização demográfica próximo a UBS Laranjeiras.

Trata-se de um projeto do programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Farmacêuticas, sendo o programa responsável pelo orçamento apresentado.

Os pesquisadores envolvidos no projeto estão devidamente identificados, e com toda a documentação solicitada pela CEP, sendo estes os responsáveis pela coleta dos dados a ser analisado. Consta a autorização para a coleta de dados pela Secretaria da Saúde do Município de Sorocaba.

Frente ao exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Sorocaba (CEP-Uniso) considera o projeto pendente. **Projeto APROVADO.**

Profª. Drª. Ana Laura Schliemann
Coordenadora do CEP-Uniso