Research, Society and Development, v. 10, n. 3, e43910313516, 2021
(CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI: http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i3.13516

Fatores de risco e perfil do uso de antimicrobianos entre pacientes com infecção no trato urinário em uma unidade de terapia intensiva

Risk factors and profile of antimicrobial use among patients with urinary tract infection at an intensive care unit

Factores de riesgo y perfil del uso de antimicrobianos en pacientes con infección del tracto urinario en una unidad de cuidados intensivos

Recebido: 03/03/2021 | Revisado: 10/03/2021 | Aceito: 15/03/2021 | Publicado: 21/03/2021

Lucas Harassim
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4842-8837
Universidade José do Rosário Vellano, Brasil
E-mail: harasim.lucas@gmail.com
Olibio Lopes Fiebig da Silva
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1448-3421
Universidade José do Rosário Vellano, Brasil
E-mail: olibio.olfs@gmail.com
Luiz Felipe Soares Pinheiro
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8150-5988
Universidade José do Rosário Vellano, Brasil
E-mail: luizfelipepinheiro@yahoo.com.br
Elber José Assaiante Dos Santos
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0012-3989
Universidade José do Rosário Vellano, Brasil
E-mail: elberjasantos@gmail.com
Cláudio Daniel Cerdeira
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7242-8028
Universidade Federal de Alfenas, Brasil
E-mail: daniel.cerdeira.84@gmail.com
Gérsika Bittencourt Santos Barros
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0849-2786
Universidade José do Rosário Vellano, Brasil
E-mail: gersika.santos@unifenas.br

Resumo

A Infecção no Trato Urinário (ITU) acometendo pacientes em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) é uma realidade preocupante, agravada pelo uso irracional de antimicrobianos e a alarmante multirresistência em microrganismos. Nós avaliamos o nível de assertividade quanto ao uso de antimicrobianos durante à antibioticoterapia empírica (ATE), em pacientes diagnosticados com ITU, comparando tal tratamento farmacológico empírico e o realizado após o antibiograma (antibioticoterapia direcionada), além disto, estimamos a prevalência dos agentes etiológicos e analisamos os fatores de risco associados. Este é um estudo observacional e transversal, realizado em 2015, no qual foram avaliados pacientes de ambos os sexos e todas as idades apresentando ITU e submetidos à antibioticoterapia, internados em uma UTI de um hospital no sul de Minas Gerais, Brasil. Dos 49 pacientes avaliados (28 mulheres [M] e 21 homens [H]), a média de idade foi 55±19 anos ($IC_{(95)}$ 49-61) e a faixa etária ≥70 anos foi a predominante. Quatorze diferentes microrganismos foram causadores de ITUs, sendo que 28,3% ($IC_{(95\%)}$ 16,2-40,4) dos isolados clínicos tiveram *Escherichia coli* como o agente etiológico (33,3% H e 28,6% M); 18,9% ($IC_{(95\%)}$ 8,3-29,4) *Acinetobacter baumannii* (33,3% H e 10,7% M); 15,1% ($IC_{(95\%)}$ 5,5-24,7) *Klebsiella pneumoniae* (19% H e 14,3% M); 11,3% *Pseudomonas aeruginosa* (9,5% H e 14,3% M); 5,7% *Enterobacter aerogenes* (14,3% H); 3,8% *Klebsiella oxytoca*; 3,8% *Staphylococcus aureus* (7,1% M); e 1,9% para cada um dos seguintes microrganismos: *Enterococcus faecalis* (4,8% H); *Proteus mirabilis* (3,6% M); *Enterobacter cloacae* (3,6% M); *Providencia rettgeri* (4,8% H); *Citrobacter koseri* (3,6% M); *Citrobacter freundii* (3,6% M); e Fungos leveduriformes (4,8% H). As prevalências de ITUs causadas por *A. baumannii* e *P. aeruginosa* foram influenciadas pelo sexo (χ^2 com p<0,001). No sexo masculino, houve correlações positivas "substanciais" entre o aumento da idade (em anos) e a prevalência de ITU causada por *E. coli* (r = 0,69) ou entre idades menos avançadas e a prevalência de ITU causada por *A. baumannii* (r = -0,7). No sexo feminino, houve uma correlação positiva "extremamente forte" entre o aumento da idade e a prevalência de ITU causada por *E. coli* (r = 0,94; $IC_{(95)}$ 0,66-0,99; p<0,0014). Os antibióticos mais utilizados de forma empírica (ATE) foram: Ciprofloxacina (14,3% $IC_{(95\%)}$ 4,7-24,1), Cefepima (14,3%) e Vancomicina (10%), e após o antibiograma

(antibioticoterapia direcionada): Ceftazidima (16,3% $IC_{(95\%)}$ 6-26,7), Ciprofloxacina (14,3% $IC_{(95\%)}$ 4,5-24,1), Polimixina B (10,2%), Imipenem (10,2%) e Ampicilina + Sulbac. (8,2%). Em 20% dos casos, as terapias empíricas (ATE) foram consideradas "inapropriadas/não acertadas". Contudo, também devemos ter ciência da necessidade clínica e quanto ao imediatismo para o tratamento de uma ITU em UTI, uma vez que a doença pode ser fatal se uma terapia não for instituída, portanto, nós aconselhamos avaliações mais minuciosas, tanto da racionalidade do uso de antibióticos, quanto dos fatores de risco para o desenvolvimento de ITUs em UTIs.
Palavras-chave: Infecção do trato urinário; ITU; Unidade de Terapia Intensiva; UTI; Antibiótico; *Escherichia coli*; *Acinetobacter baumannii*.

Abstract
Urinary Tract Infections (UTI) affecting patients at Intensive Care Units (ICU) is a preoccupant reality, further aggravated by inadequate antimicrobial use and the alarming antimicrobial resistance in microorganisms. We evaluated the level of assertiveness regarding the use of antimicrobials during the empirical antibiotic-therapy (EA), in patients with UTI, comparing the empiric pharmacological treatments (EA) and those ones performed after the antibiogram (guided therapy). Moreover, we estimated the prevalence of the causative agents and analyzed the risk factors associated. This is an observational and cross-sectional study, undertaken in 2015, in which patients (both gender and all ages) with UTI and underwent antimicrobial therapy, enrolled at an ICU in a hospital in the southern region of the Brazilian state of Minas Gerais, Brazil, were evaluated. Among the 49 patients evaluated (28 females [F] and 21 males [M]), the mean age was 55±19 years ($CI_{(95)}$ 49-61) and the predominant age range was ≥70 years. Fourteen different microorganisms were identified. 28.3% ($CI_{(95\%)}$ 16.2-40.4) of the UTI had *Escherichia coli* as causative agent (33.3% M and 28.6% F); 18.9% ($CI_{(95\%)}$ 8.3-29.4) *Acinetobacter baumannii* (33.3% M and 10.7% F); 15.1% ($CI_{(95\%)}$ 5.5-24.7) *Klebsiella pneumoniae* (19% M and 14.3% F); 11.3% *Pseudomonas aeruginosa* (9.5% M and 14.3% F); 5.7% *Enterobacter aerogenes* (14.3% M); 3.8% *Klebsiella oxytoca*; 3.8% *Staphylococcus aureus* (7.1% F); and 2% for each of the microorganisms as follows: *Enterococcus faecalis* (4.8% M); *Proteus mirabilis* (3.6% F); *Enterobacter cloacae* (3.6% F); *Providencia rettgeri* (4.8% M); *Citrobacter koseri* (3.6% F); *Citrobacter freundii* (3.6% F); and Yeasts (4.8% M). The prevalence of UTI caused by *A. baumannii* and *P. aeruginosa* in the ITUs were influenced by the patients' sex (χ^2 with $p<0.001$). In the male sex, it there was "substantial" positive correlations between the most increased ages (in years) and the prevalence of UTI caused by *E. coli* (r = 0.69) or between the decreased ages and the prevalence of UTI caused by *A. baumannii* (r = -0.7). In the female sex, it there was an "extremely" positive correlation between the most increased ages and the prevalence of UTI caused by *E. coli* (r = 0.94; $CI_{(95)}$ 0.66-0.99; $p<0.0014$). The most used antimicrobials in an empirical fashion (EA) were: Ciprofloxacin (14.3% $CI_{(95\%)}$ 4.7-24.1), Cefepime (14.3%), and Vancomicin (10%); and after antibiogram (guided therapy): Ceftazidime (16.3% $CI_{(95\%)}$ 6-26.7), Ciprofloxacin (14.3% $CI_{(95\%)}$ 4.5-24.1), Polymyxin B (10.2%), Imipenem (10.2%), and Ampicillin/sulbactam (8.2%). In 20% of cases, the EAs were considered "inappropriate/not correct". However, we must also be aware of the clinical need and the immediacy for the treatment of UTIs in an ICU, since the disease can be fatal if a therapy is not instituted, therefore, we advise more detailed assessments, both of the rationality of use antibiotics, as well as the risk factors for the development of UTIs in ICUs.
Keywords: Urinary tract infections; UTI; Intensive Care Units; ICU; Antimicrobial; *Escherichia coli*; *Acinetobacter baumannii*.

Resumen
La Infección del Tracto Urinario (ITU) que afecta a pacientes en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) es una realidad preocupante, agravada por el uso irracional de antimicrobianos y la alarmante multirresistencia de los microorganismos. Se evaluó el nivel de asertividad respecto al uso de antimicrobianos durante la antibioticoterapia empírica (ATE), en pacientes diagnosticados de ITU, comparando este tratamiento farmacológico empírico y el realizado tras el antibiograma (antibioticoterapia dirigida), además, estimamos la prevalencia de los agentes etiológicos y analizamos los factores de riesgo asociados. Se trata de un estudio observacional y transversal, realizado en 2015, con pacientes de ambos sexos y todas las edades afectado por ITU y sometidos a antibioticoterapia, ingresados en una UCI de un hospital del sur de Minas Gerais, Brasil. De los 49 pacientes evaluados (28 mujeres [M] y 21 hombres [H]), la edad media fue 55 ± 19 años ($IC_{(95)}$ 49-61) y el grupo de edad ≥70 años fue el predominante. Catorce microorganismos diferentes causaron ITU, con el 28,3% ($IC_{(95)}$ 16,2-40,4) de los aislados clínicos que tenían *Escherichia coli* como agente etiológico (33,3% H y 28,6% M); el 18,9% ($IC_{(95)}$ 8,3-29,4) *Acinetobacter baumannii* (33,3% H y 10,7% M); el 15,1% ($IC_{(95)}$ 5,5-24,7) *Klebsiella pneumoniae* (19% H y 14,3% M); el 11,3% *Pseudomonas aeruginosa* (9,5% H y 14,3% M); el 5,7% *Enterobacter aerogenes* (14,3% H); el 3,8% *Klebsiella oxytoca*; el 3,8% *Staphylococcus aureus* (7,1% M); y el 1,9% para cada uno de los siguientes microorganismos: *Enterococcus faecalis* (4,8% H); *Proteus mirabilis* (3,6% M); *Enterobacter cloacae* (3,6% M); *Providencia rettgeri* (4,8% H); *Citrobacter koseri* (3,6% M); *Citrobacter freundii* (3,6% M); y hongos similares a las levaduras (4,8% H). La prevalencia de ITU causada por *A. baumannii* y *P. aeruginosa* fue influenciada por el sexo (χ^2 con p <0.001). En los hombres, hubo correlaciones positivas "sustanciales" entre el aumento de la edad (en años) y la prevalencia de ITU causada por *E. coli* (r = 0,69) o entre edades menos avanzadas y la prevalencia de ITU causada por *A. baumannii* (r = -0,7). En las mujeres, hubo una correlación positiva "extremadamente fuerte" entre el aumento de la edad y la prevalencia de ITU

causada por *E. coli* (r = 0,94; $IC_{(95)}$ 0,66-0,99; p <0,0014). Los antibióticos más utilizados empíricamente (ATE) fueron: Ciprofloxacino (14,3% $IC_{(95)}$ 4,7-24,1), Cefepima (14,3%) y Vancomicina (10%), y tras el antibiograma (tratamiento antibiótico dirigido): Ceftazidima (16,3%) $IC_{(95)}$ 6-26,7), Ciprofloxacina (14,3% $IC_{(95)}$ 4,5-24,1), Polimixina B (10,2%), Imipenem (10,2%) y Ampicilina + Sulbac. (8,2%). En el 20% de los casos, las terapias empíricas (ATE) se consideraron "inapropiadas/incorrectas". Sin embargo, también debemos ser conscientes de la necesidad clínica y la inmediatez para el tratamiento de una ITU en una UCI, ya que la enfermedad puede ser fatal si no se instituye una terapia, por lo que aconsejamos valoraciones más detalladas, tanto de la racionalidad de utilizar antibióticos, así como los factores de riesgo para el desarrollo de infecciones urinarias en UCI.
Palabras clave: Infección del tracto urinario; ITU; Unidad de cuidados intensivos; UCI; Antibiótico; *Escherichia coli*; *Acinetobacter baumannii*.

1. Introdução

A utilización dos antimicrobianos de forma inadequada, desde a prescrição, passando pela administração e o uso, é um problema global que demanda propostas efetivas de resolução, dada uma série de implicações negativas (Ibrahim et al., 2000; Marques et al., 2008). Nas últimas décadas, dados acerca do uso inapropriado de antimicrobianos, nacionais e internacionais, tem gerado constantes preocupações. Dentre essas, podemos destacar dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), que há décadas alerta sobre os impactos econômicos e sociais desfavoráveis, assim como, sobre os efeitos nocivos à saúde humana e, nos serviços prestados em saúde, que são gerados quando do uso irracional desta classe terapêutica (OMS, 2016).

Além disso, a resistência de microrganismos aos agentes antimicrobianos é uma das mais importantes reverberações de ordem negativa e que está intimamente associada ao uso inapropriado desta classe terapêutica (EMA, 2016; FDA, 2016). Da mesma forma, são notórios os benefícios e a necessidade da execução de medidas que visem o "Uso Racional de Medicamentos" (URM) e o combate à resistência aos agentes antimicrobianos. Segundo o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), é conhecido que os problemas relacionados à multirresistência em microrganismos, devido ao uso irracional de antimicrobianos, não é limitado à prática da medicina humana, mas também são fortemente causados pelo uso indiscriminado desta classe terapêutica em medicina veterinária e no setor agropecuário (CDC, 2013).

No Brasil, existe uma preocupação constante por parte da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) a respeito do uso irracional de antimicrobianos, para que medidas e práticas sejam efetivadas, visando à racionalização do uso destes agentes terapêuticos (Brasil, 2012). Como exemplo, pode-se destacar a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 44 de 26 de outubro de 2010, que determina que a venda de antibióticos em território nacional seja feita apenas mediante a retenção de receita (Anvisa, 2010). A mesma resolução estabeleceu ainda que todas as prescrições devam ter suas movimentações registradas no Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC), parte integrante do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), como forma de fiscalização e de continuidade da lógica do URM (SNGPC, 2016).

A Infecção no Trato Urinário (ITU) pode comprometer o trato urinário baixo—cistite—ou afetar simultaneamente o trato urinário inferior e o superior—pielonefrite—sendo que o acometimento de pacientes em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs)—na chamada ITU nosocomial—é uma realidade preocupante. Gera, impreterivelmente, custos elevados à população e para as instituições de saúde, uma vez que aumenta o tempo de permanência hospitalar pela necessidade do tratamento terapêutico adequado, diminuindo, por exemplo, o número de leitos vagos para internações hospitalares e principalmente aumenta as taxas de mortalidade (Kollef et al., 1999; Milo et al., 2005; Leekha et al., 2011). Desta forma, as ITUs são reconhecidas como importante problema de saúde pública no Brasil e que demanda medidas preventivas e corretivas, a curto, médio e longo prazo, por parte das instituições de saúde (Brasil, 2012; Anvisa, 2013 a; Anvisa 2013 b).

A ITU é uma das mais incidentes infecções no ambiente hospitalar e uma das principais causas de morbimortalidade em indivíduos internados (Betsy, 2002). De acordo com dados de 2015 da *European Association of Urology* (EAU) (EAU, 2015), as ITUs são uma das mais importantes infecções do mundo—pelos seus impactos socioeconômicos, principalmente

com aqueles relacionados à morbimortalidade e altos gastos com cuidados médico-hospitalares—quando se discute a epidemiologia das infecções nosocomiais mundiais. Tal problemática é conhecida por parte das instituições e profissionais relacionados com a área da saúde e está intrinsecamente relacionada a uma série de fatores predisponentes para o desenvolvimento desse tipo de doença infecciosa (EAU, 2015). Mundialmente, as ITUs são responsáveis por 35-45% das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) em pacientes adultos, com incidência de 3,1-7,4/1000 cateteres/dia, sendo que aproximadamente 16-25% dos pacientes que recebem atendimento hospitalar serão submetidos ao uso de cateter vesical, considerado como o principal fator de risco para a colonização e/ou infecção (bacteriana e fúngica) do trato urinário (Vincent et al., 1995; Anvisa, 2010; Brasil, 2012; Anvisa, 2013 a; Anvisa 2013 b; Metri et al., 2013; SNGPC, 2016).

Quanto à etiologia das ITUs, embora o componente multifatorial possa estar envolvido, os agentes etiológicos mais frequentes são microrganismos Gram-negativos entéricos, principalmente, *Escherichia coli* (Ita & Schor, 2003; Leekha et al., 2011). Não obstante, infecções oportunistas por *Staphylococcus aureus* e *Candida albicans* em UTIs têm surgido como importantes causas de ITUs e, devido a presença de cepas multirresistentes aos antimicrobianos disponíveis, estas ITUs têm refletido em altas taxas de morbimortalidade (Fisher et al., 1982). A prevalência de microrganismos em ITUs são influenciadas pela origem da infecção—adquirida na comunidade ou nosocomial—e por fatores do hospedeiro—a idade, o sexo, a presença de comorbidades prévias como diabetes mellitus, os hábitos de vida incluindo relação sexual e uso de métodos contraceptivos, o uso de cateter vesical de demora por tempo prolongado (Mota & Oliveira, 2019), prostatismo, transplante renal prévio, mulheres em menopausa ou gravídicas, problemas de má formação ou de obstrução do trato geniturinário, feridas cirúrgicas, tempo e local da internação hospitalar—havendo nestes diferentes casos uma ligeira modificação na incidência dos uropatógenos. Mais especificamente, os microrganismos mais comuns em ITUs não complicadas—sem fatores de risco, afeta mais as mulheres, crianças e idosos—são: *E. coli* (75%), *Klebsiella pneumoniae* (6%), *Staphylococcus* spp. (6%) e *Enterococcus* spp. (5%), *Proteus mirabilis* (2%) e *Pseudomonas aeruginosa* (1%). Em ITUs complicadas—com presença de fatores de risco, tais como o uso de cateteres, anormalidade do trato urinário, imunossupressão ou exposição prévia aos antimicrobianos, normalmente vistas em UTIs—são: *E. coli* (65%), *Enterococcus* spp. (11%), *K. pneumoniae* (8%), *Candida* spp. (7%), *P. mirabilis* (2%) e *P. aeruginosa* (2%) (Stamm & Coutinho, 1999; Flores-Mireles et al., 2015).

Os antimicrobianos são medicamentos cotidianamente utilizados na prática médica em UTIs (Sousa et al., 2011), sendo as cefalosporinas e as penicilinas os mais prescritos neste ambiente, como visto na última década (França, 2012). Desde o uso aleatório da Penicilina para uma infinidade de afecções (Grumach & Ferraroni, 2006), percebeu-se que o uso indiscriminado e incorreto dos antimicrobianos na comunidade e no ambiente hospitalar propiciava o aparecimento e a disseminação de cepas de microrganismos resistentes. Assim, a proposta terapêutica de ITUs em UTIs é, normalmente, o uso de antimicrobianos das classes das quinolonas e sulfonamidas, bem como uso de cefalosporinas, que são agentes terapêuticos, normalmente, reservados apenas para o tratamento em UTIs, tendo como pressuposto a prévia classificação clínica do quadro infeccioso, de acordo com a topografia, evolução e relação com fatores predisponentes e/ou de agravo, bem como a identificação do agente etiológico e a realização de testes de susceptibilidade aos antimicrobianos (Jacoby, 2008; Anvisa, 2013 a; Anvisa 2013 b).

Frente às considerações feitas até aqui e dado o impacto e a importância socioeconômica é médica da problemática em questão, as intervenções realizadas pela equipe médica e fatores relacionados à saúde dos pacientes internados (prévios ou adquiridos no ambiente hospitalar), são condições predisponentes fundamentais para o desenvolvimento de ITU. Assim, nós estudamos a relação do uso apropriado de antibióticos em pacientes diagnosticados com ITU em uma UTI de um hospital universitário do sul de Minas Gerais, por meio da comparação entre o tratamento farmacológico empírico e o tratamento realizado após o resultado do antibiograma. Além disso, também foi realizada uma análise dos fatores de risco para o desenvolvimento de ITU.

2. Metodologia

Este é um estudo observacional, retrospectivo e transversal, de caráter quantitativo (Rodrigues-Barros et al., 2011; Pereira et al., 2018), realizado em 2015, no qual foram avaliados pacientes de ambos os sexos e todas as idades apresentando ITU e submetidos à antibioticoterapia, internados em uma UTI de um hospital no sul de Minas Gerais, Brasil.

Aspectos éticos

Este estudo foi realizado de acordo com os padrões éticos constantes na declaração de Helsinki e, suas atualizações, e foi previamente aprovado pelo comitê local de ética em pesquisa envolvendo humanos (Protocolo de aprovação: CAAE 56980216.2.0000.5143, parecer nº 1.605.622). O protocolo do estudo foi desenhado para proteger os envolvidos neste estudo.

Amostragem

Como critérios de inclusão, foram selecionadas e analisadas, todas as fichas de pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário (HU) no Sul de Minas Gerais, Brasil. Os pacientes foram de ambos os sexos e todas as idades, diagnosticados com ITU no ano de 2015 (na admissão ou ao longo do período de internação na UTI) e submetidos à antibioticoterapia.

Coleta de dados

Foram analisadas apenas as fichas de controle/prontuários dos pacientes que estiveram internados na UTI adulto do HU com diagnóstico de ITU (antes ou depois da admissão hospitalar) durante o ano de 2015. Foi feito uso de um instrumento de coleta de dados (questionário). As fichas foram observadas e preenchidas criteriosamente por um único observador e delas foram coletados dados que responderam uma série de 20 perguntas-variáveis. Foram analisados quais tipos de medicamento foram utilizados pelos pacientes antes de sua entrada no serviço de saúde (verificando-se o uso prévio—ou não—de antibióticos). Após essa etapa, foi verificado qual foi o tipo de antimicrobiano utilizado de forma empírica, ou seja, antes do resultado do antibiograma. Em seguida, mediante a análise dos resultados obtidos por meio do antibiograma (presentes nas fichas citadas), foi verificado qual foi o medicamento de escolha prescrito para o tratamento direcionado, no intuito de descrever os medicamentos mais utilizados e qualificar se o tratamento das ITUs pode ser classificado como "apropriado/acertado" ou "inapropriado/não acertado".

Análise dos dados

Os dados foram analisados com suporte da literatura, e foram classificados quanto ao uso apropriado (ou não) dos antimicrobianos, assim como, os fatores de risco associados ao desenvolvimento de ITU (Ibrahim et al., 2000; Marques et al., 2008; Anvisa, 2010; Rodrigues-Barros et al., 2011; Brasil, 2012; CDC, 2013; EMA, 2016; FDA, 2016; OMS, 2016; Pereira et al., 2018). Nos casos em que não houve antibioticoterapia empírica (ATE) ou houve acerto nesta prática, o uso foi considerado "apropriado". A discrepância entre a ATE e o perfil de sensibilidade, independente do tratamento adotado pós-antibiograma, foi considerado como um uso "inapropriado". Os dados foram organizados através da estatística descritiva e apresentados com o suporte de gráficos e/ou médias (±DP). Foi considerado um intervalo de confiança de 95% ($IC_{(95)}$) para as variáveis. Para correlacionar variáveis de interesse, foi utilizado o teste Quadrado (χ^2) (sexo do paciente e prevalência do microrganismo) ou o coeficiente de correlação de Pearson (r) (faixa etária [em anos] e prevalência do microrganismo), ambos ao nível nominal de 5% de significância (α=0,05). O coeficiente r varia de -1 a +1, e quanto mais próximos desses valores mais forte a associação entre as variáveis. Intervalo de correlação para r: 0-0,2 = correlação nula; 0,21-0,4 = correlação fraca; 0,41-0,7 = correlação substancial; 0,71-0,9 = correlação forte; 0,91-1 = correlação extremamente forte. Sendo a correlação positiva (proporcional) quando os valores de r forem (+) e negativa (inversa) quando os valores de r forem (-).

3. Resultados e Discussão

Neste estudo foram analisados os prontuários de 49 pacientes com ITU, internados na UTI de um HU. Quanto ao sexo e faixa etária, como mostrado na Figura 1, houve uma predominância de pacientes do sexo feminino (28 mulheres e 21 homens), a média de idade foi 55±19 anos ($IC_{(95)}$ 49,3-60,7), sendo que a faixa etária ≥70 anos apresentou o maior número de pacientes. A incidência de ITUs é influenciada por fatores do hospedeiro, tais como sexo e idade, sendo mais comum em mulheres, crianças e idosos (Ejrnæs, 2011).

Em nosso levantamento foi identificado 14 diferentes microrganismos, sendo que, 28,3% ($IC_{(95\%)}$ 16,2-40,4) dos isolados clínicos de ITUs foram *E. coli* (33,3% no sexo masculino [M] e 28,6% no sexo feminino [F]); 18,9% ($IC_{(95\%)}$ 8,3-29,4) *Acinetobacter baumannii* (33,3% M e 10,7% F); 15,1% ($IC_{(95\%)}$ 5,5-24,7) *K. pneumoniae* (19% M e 14,3% F); 11,3% ($IC_{(95\%)}$ 2,8-19,9) *P. aeruginosa* (9,5% M e 14,3% F); 5,7% *Enterobacter aerogenes* (14,3% M); 3,8% *Klebsiella oxytoca*; 3,8% *S. aureus* (7,1 F); e 1,9% para cada um dos seguintes microrganismos: *Enterococcus faecalis* (4,8% M); *P. mirabilis* (3,6% F); *Enterobacter cloacae* (3,6% F); *Providencia rettgeri* (4,8% M); *Citrobacter koseri* (3,6% F); *Citrobacter freundii* (3,6% F); e Fungos leveduriformes (4,8% M). Estes dados são apresentados em detalhes na Figura 1.

Conforme visto neste estudo, nos casos em que um determinado microrganismo foi identificado como causador da ITU, em pacientes de ambos os sexos, as prevalências de ITUs causadas por *A. baumannii* e *P. aeruginosa* foram influenciadas pelo sexo (χ^2 com $p<0{,}001$). Não houve influência do sexo nas prevalências de ITUs causadas por *E. coli* e *K. pneumoniae* (χ^2 com $p>0{,}05$). No sexo masculino, houve correlações positivas "substanciais" entre o aumento da idade (em anos) e a prevalência de ITUs causadas por *E. coli* (r = 0,69; $IC_{(95)}$ -0,12-0,95) ou entre idades menos avançadas e prevalência de ITUs causadas por *A. baumannii* (r = -0,7; $IC_{(95)}$ -0,95-0,17). No sexo feminino, os resultados mostraram uma correlação positiva "extremamente forte" entre o aumento da idade e a prevalência de ITUs causadas por *E. coli* (r = 0,94; $IC_{(95)}$ 0,66-0,99; $p<0{,}0014$).

No Brasil, em um estudo conduzido por Rodrigues-Barros et al. (2011), em um hospital do Estado de Goiás, no período de janeiro/1998 a dezembro/2008, foi verificado que das 1.506 (14,82%) uroculturas positivas (79,4% provenientes de pacientes do sexo feminino), as bactérias Gram-negativas mais frequentes foram *E. coli* (63,08%), *Enterobacter* sp. (6,31%), *P. mirabilis* (4,05%) e *K. pneumoniae* (1,79%), e as Gram-positivas foram *Sthaphylococcus saprophyticus* (4,52%) e *S. aureus* (3,19%), sendo que *E. coli* e *Enterobacter* sp. apresentaram maior índice de sensibilidade de forma decrescente à Ciprofloxacina, Norfloxacina e Ceftriaxona. Mota & Oliveira (2019) identificaram como uropatógenos mais frequentes em ITUs associadas a cateter vesical: *K. pneumoniae* (46,7%), *E. coli* (20,0%), *P. aeruginosa* (13,3%), *A. baumannii* (13,3%) e *Enterococcus sp* (6,7%); sendo uma considerável parte destes multirresistentes aos antimicrobianos. Resultados semelhantes para a prevalência de microrganismos em ITUs foram observados em nosso estudo.

A gama de patógenos encontrados neste levantamento foi relativamente grande, sendo que a proposta de uma utilização randômica de antimicrobianos na ATE, antes do resultado do antibiograma provou-se generalizada, mas em parte dos casos, inapropriada. Na ATE, foram utilizados antimicrobianos com um amplo espectro de ação, porém, em muitos casos, a terapia escolhida foi falha em um primeiro momento e após os resultados do antibiograma foi trocada por medicamento ou associação vista como mais efetiva. A prática da ATE para tratar ITUs não é incomum, quase à maioria dos casos cursa com uma prévia tentativa feita de maneira empírica, visto que, normalmente, testes microbiológicos, como a urocultura, e o teste de susceptibilidade aos antimicrobianos, demandam de 24 a 72 horas, tempo que seria suficiente para incrementar as taxas de mortalidade nos pacientes caso a ATE não seja instituída (Leekha et al., 2011; Khatri et al., 2012).

Em um contexto diferente das ITUs em UTIs, mas culminando nos possíveis mesmos problemas quanto a resistência microbiana aos antimicrobianos, automedicação por pacientes e tendência de prescrição por parte dos médicos, são relacionados aos aspectos clínicos da infecção bem como o uso generalizado de alguns antimicrobianos pela população

(McCaig & Hughes, 1995). Portanto, em alguns casos, a princípio, a tentativa de tratamento de maneira empírica é realizada aleatoriamente. Entretanto, paralelamente, é necessário o diagnóstico da doença infecciosa, determinando o sitio da infecção, o estabelecimento das condições do hospedeiro (imunossupressão, comorbidades, idade) e, estabelecendo, quando possível, o diagnóstico microbiológico e provas de susceptibilidade, o que direciona efetivamente a terapêutica, aumenta as chances de cura e reduz as taxas de mortalidade (Leekha et al., 2011). A de se ressaltar que, prolongados tratamentos empíricos, quando inapropriados, podem conduzir a seleção de microrganismos resistentes, indução de resistência, aumento do tempo de internação do paciente, altos custos hospitalares e mortalidade associada à falha terapêutica (Leekha et al., 2011).

Após a instituição da ATE, nos casos aqui analisados, os microrganismos responsáveis pela ITU foram identificados e, paralelamente, antibiogramas realizados. Seria ideal que os resultados dos testes de susceptibilidade "*in vitro*" fornecessem uma confiável resposta "*in vivo*" para a terapia de infecções em humanos. Entretanto, as limitações da metodologia disponível permitem apenas uma modesta correlação entre os resultados "*in vitro*" com a evolução clínica, o que também alimenta um contraponto na relação ATE *vs.* terapia direcionada. Embora, frequentemente, a resistência "*in vitro*" esteja relacionada à falha clínica, a sensibilidade "*in vitro*" nem sempre pode ser associada a um sucesso na terapia. Aqui, Cefepima (uma cefalosporina de quarta geração) e Ciprofloxacina foram os antibióticos mais utilizados na ATE (Figura 2). Por outro lado, após os resultados do antibiograma, Ceftazidima (uma cefalosporina de terceira geração) e Ciprofloxacina foram os mais administrados (Figura 2), mostrando que a utilização dos antimicrobianos antes do antibiograma foram não tão específicas e a aleatoriedade na escolha não tão adequada ao tratamento. Portanto, após a análise feita, foi possível afirmar que apesar do objetivo de conter a infecção o mais rápido possível, a administração randomizada não foi efetiva no tratamento de uma quantidade significativa de casos (20%, Tabela 1).

Figura 1 – Perfil microbiano detalhado nas infecções do trato urinário em pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva, estratificados por faixa etária e sexo.

Legenda: A. Total de pacientes estratificados por faixa etária e sexo. B. Total de microrganismos identificados como causadores de ITU na referida UTI. C. Principais microrganismos identificados em pacientes do sexo masculino. D. Principais microrganismos identificados em pacientes do feminino.
Fonte: Autores.

(CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI: http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i3.13516

Tabela 1 – Relação da idade dos pacientes com ITU, tipo de ITU para cada paciente, presença de complicações/comorbidades e desfecho clínico, tratamento empírico da ITU, resultado do antibiograma e tratamento direcionado bem como comentários a respeito do uso apropriado dos antimicrobianos.

Idade	Tipo ITU/Complicações/Comorbidade(s)/Desfecho	ATE*	Microrganismo causador	Antibiograma: Susceptibilidade ao(s) antimicrobiano(s)	Tratamento direcionado**	Comentário
61 anos	Bacteriúria assintomática/AVC	Não houve	*P. rettgeri*	Ciprofloxacina	Ciprofloxacina	Uso apropriado
65 anos	Micúria assintomática/AVC	Não houve	Fungos leveduriformes	Fluconazol, Imipenem, Polimixina B	Fluconazol	Uso apropriado
76 anos	Bacteriúria assintomática/Neoplasia intracraniana	Cefepima	*E. coli, E. aerogenes*	Cefepima, Cefuroxima, Vancomicina, Imipenem	Imipenem***	Uso apropriado
76 anos	Bacteriúria assintomática/Aneurisma de aorta abdominal	Não houve	*E. aerogenes*	Cefalactina, Vancomicina	Cefalactina	Uso apropriado
14 anos	Bacteriúria/Fratura de mandíbula	Não houve	*E. coli*	Cefalactina, Ciprofloxacina	Cefalactina	Uso apropriado
74 anos	Bacteriúria assintomática/Poltitrauma	Não houve	*A. baumannii*	Ceftazidima, Cefepima	Ceftazidima	Uso apropriado
76 anos	Bacteriúria/Crise convulsiva Paciente foi a óbito (Pneumonia e complicações gerais)	Não houve	*E. coli*	Meropenem, Imipenem, Cefepima	Meropenem	Uso apropriado
54 anos	Bacteriúria/AVC	Não houve	*E. coli*	Clindamicina, Ciprofloxacina	Clindamicina	Uso apropriado
14 anos	Bacteriúria assintomática/Pneumonia (Paciente foi a óbito por condições relacionadas à pneumonia)	Não houve	*A. baumannii* (ITU) *P. aeruginosa* (pneumonia)	Imipenem, Ceftriaxona, Clindamicina	Imipenem	Uso apropriado
32 anos	Bacteriúria assintomática/Insuficiência renal crônica	Não houve	*A. baumannii*	Polimixina B, Ceftazidima, Cefepima	Polimixina B	Uso apropriado
59 anos	Bacteriúria assintomática/Hipertensão arterial/Processo de sepse	Cefepima	*A. baumannii*	Polimixina B, Ceftazidima, Cefepima	Polimixina B***	Uso apropriado
29 anos	Bacteriúria/Politrauma	Gentamicina, Vancomicina	*A. baumannii, P. aeruginosa*	Ampicilina+Sulbac., Ciprofloxacina	Ampicilina+Sulbac., Ciprofloxacina	Uso inapropriado
18 anos	Bacteriúria/Traumatismo craniano	Ceftriaxona, Ciprofloxacina	*A. baumannii*	Ceftazidima, Gentamicina, Ampicilina+Sulbac.	Ceftazidima, Gentamicina, Ampicilina+Sulbac.	Uso inapropriado
17 anos	Bacteriúria/Diabetes mellitus/paciente epilético	Cefepima	*K. pneumoniae*	Imipenem, Ceftriaxona, Clindamicina	Imipenem	Uso inapropriado
73 anos	Bacteriúria/Pneumonia	Cefepima	*K. pneumoniae*	Ceftazidima, Ceftriaxona	Ceftazidima	Uso inapropriado
59 anos	Bacteriúria/AVC hemorrágico/Hipertensão intracraniana (HIC)	Ciprofloxacina	*K. pneumoniae*	Ceftazidima, Ceftriaxona	Ceftazidima	Uso inapropriado
69 anos	Bacteriúria/AVC	Ciprofloxacina	*E. coli*	Levofloxacina, Clindamicina, Ciprofloxacina	Levofloxacina***	Uso apropriado
58 anos	Bacteriúria/Insuficiência respiratória (Paciente foi a óbito, relacionado com a insuficiência respiratória)	Ciprofloxacina	*E. coli*	Ceftazidima, Ceftriaxona, Ciprofloxacina	Ceftazidima***	Uso apropriado
67 anos	Bacteriúria/HIV/Tuberculose (Paciente foi a óbito relacionado com a penumonia)	Ciprofloxacina	*E. coli, A. baumannii*	Ceftazidima, Ceftriaxona, Ciprofloxacina	Ceftazidima	Uso apropriado
83 anos	Baceteriúria/Traumatismo craniano com hematoma subdural (Paciente foi a óbito por pneumonia)	Cefepima	*E. faecalis*	Vancomicina	Vancomicina	Uso inapropriado
74 anos	Bacteriúria/Neoplasia intracraniana	Não houve	*E. aerogenes*	Cefalactina, Vancomicina	Cefalactina	Uso apropriado
60 anos	Bacteriúria/Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (Morte relacionada a um episódio de sepse)	Vancomicina, Imipenem	*A. baumannii*	Polimixina B, Ceftazidima, Cefepima	Polimixina B	Uso inapropriado
36 anos	Bacteriúria/Politrauma	Não houve	*E. cloacae*	Cefalactina, Vancomicina	Cefalactina	Uso apropriado
83 anos	Bacteriúria/Fratura de fêmur	Não houve	*P. aeruginosa*	Ciprofloxacina, Ceftriaxona, Clindamicina	Ciprofloxacina	Uso apropriado
46 anos	Bacteriúria/Hipertensão arterial/Pneumonia (Morte relacionada à pneumonia)	Não houve	*S. aureus*	Ciprofloxacina, Cefepima, Vancomicina	Ciprofloxacina	Uso apropriado
55 anos	Bacteriúria/Meningite	Não houve	*K. pneumoniae*	Cefuroxima, Levofloxacina, Clindamicina, Ciprofloxacina	Cefuroxima	Uso apropriado
74 anos	Bacteriúria/Pneumonia	Não houve	*C. freundii*	Levofloxacina, Clindamicina, Ciprofloxacina	Levofloxacina	Uso apropriado
53 anos	Bacteriúria/Herpes zoster	Não houve	*E. coli*	Ceftazidima, Ceftriaxona, Ciprofloxacina	Ceftazidima	Uso apropriado
63 anos	Bacteriúria/Neoplasia intracraniana	Cefepima, Vancomicina	*E. coli*	Imipenem, Cefepima, Vancomicina	Imipenem***	Uso apropriado
65 anos	Bacteriúria/Tumor hipofisário	Não houve	*K. pneumoniae*	Cefuroxima, Levofloxacina, Clindamicina, Ciprofloxacina	Cefuroxima	Uso apropriado
77 anos	Bacteriúria/Pneumonia	Não houve	*E. coli*	Meropenem, Ceftazidima, Ceftriaxona, Ciprofloxacina	Meropenem	Uso apropriado
74 anos	Bacteriúria/Aneurisma cerebral roto	Levofloxacina	*P. aeruginosa*	Ciprofloxacina, Ceftriaxona, Clindamicina, Levofloxacina	Ciprofloxacina	Uso apropriado
53 anos	Bacteriúria/Abcesso intracraniano	Não houve	*P. aeruginosa, K. pneumoniae*	Ciprofloxacina, Ceftriaxona, Clindamicina, Levofloxacina	Ciprofloxacina	Uso apropriado
69 anos	Bacteriúria/Pneumonia	Meropenem, Ciprofloxacina, Levofloxacina	*A. baumannii*	Polimixina B, Ceftazidima, Cefepima	Polimixina B	Uso inapropriado
58 anos	Bacteriúria/HIC	Não houve	*C. koseri*	Gentamicina, Clindamicina, Ciprofloxacina	Gentamicina	Uso apropriado
38 anos	Bacteriúria/AVC	Não houve	*P. mirabilis*	Amoxicilina+Clavulanato de potássio, Vancomicina	Amoxicilina+Clavulanato de potássio	Uso apropriado
35 anos	Bacteriúria/Cefaleia intensa	Não houve	*E. coli*	Ampicilina+Sulbac., Ceftazidima, Ceftriaxona, Ciprofloxacina	Ampicilina+Sulbac.	Uso apropriado
60 anos	Bacteriúria/Tumor tireoidiano	Ceftazidima	*E. coli, S. aureus*	Imipinem, Ceftazidima, Ceftriaxona, Ciprofloxacina	Imipenem	Uso apropriado
44 anos	Bacteriúria/Epilepsia	Não houve	*E. coli*	Amoxicilina+Clavulanato de potássio, Ceftazidima, Ceftriaxona, Ciprofloxacina	Amoxicilina+Clavulanato de potassio	Uso apropriado
65 anos	Bacteriúria/Neoplasia intracraniana/HIC (Morte relacionada à sepse)	Ciprofloxacina	*E. coli*	Ceftazidima, Ceftriaxona, Ciprofloxacina	Ceftazidima***	Uso apropriado

(CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI: http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i3.13516

20 anos	Bacteriúria/Pneumonia/Abcesso facial/Derrame pleural bilateral	Ceftriaxona	*P. aeruginosa*	Imipenem, Ceftazidima, Ceftriaxona, Ciprofloxacina	Imipenem	Uso apropriado
35 anos	Bacteriúria/Choque séptico	Vancomicina	*K. pneumoniae*	Vancomicina, Levofloxacina, Clindamicina, Ciprofloxacina	Vancomicina	Uso apropriado
45 anos	Bacteriúria/Hipertensão arterial	Cefuroxima	*Klebsiella oxytoca*	Ciprofloxacina , Levofloxacina, Clindamicina, Ciprofloxacina	Ciprofloxacina	Uso inapropriado
58 anos	Bacteriúria	Não houve	*Klebsiella oxytoca*	Ampicilina+Sulbac., Ceftazidima, Ceftriaxona, Ciprofloxacina	Ampicilina+Sulbac.	Uso apropriado
60 anos	Bacteriúria/DPOC	Cefepima	*A. baumannii*	Polimixina B, Ceftazidima, Cefepima	Polimixina B	Uso apropriado

*Antibioticoterapia empírica (ATE); **Após os resultados dos antibiogramas; ***Apesar do antibiograma confirmar susceptibilidade quanto à ATE, houve troca na terapia direcionada, possivelmente por fatores do paciente (idade, toxicidade, eficácia).
Fonte: Autores.

Atualmente, Ciprofloxacina, Nitrofurantoina, Ampicilina e Trimetropim associado à Sulfametoxazol (SMX-TMP) são os antimicrobianos mais comumente recomendados para tratar ITUs. Nitrofurantoina tem sido descrito como o antimicrobiano preferido para o tratamento empírico de ITU adquirida na comunidade, mas alguns países são contrários ao seu uso nestas condições (Cunha et al., 2011). Assim, a identificação do patógeno bem como a determinação do perfil de sensibilidade aos antimicrobianos é fundamental, visto que, microrganismos pertencentes a família Enterobacteriaceae tem adquirido resistência aos β-lactamicos (incluindo cefalosporinas), cefotaximas, carbapenêmicos, aminoglicosídeos, sulfonamidas e quinolonas, através de diferentes genes que codificam para enzimas que inativam o antimicrobiano. Além disso, bombas de efluxo e alteração do alvo do antimicrobiano são mecanismos relatados para a aquisição de resistência em Enterobacteriaceae (Flores-Mireles et al., 2015).

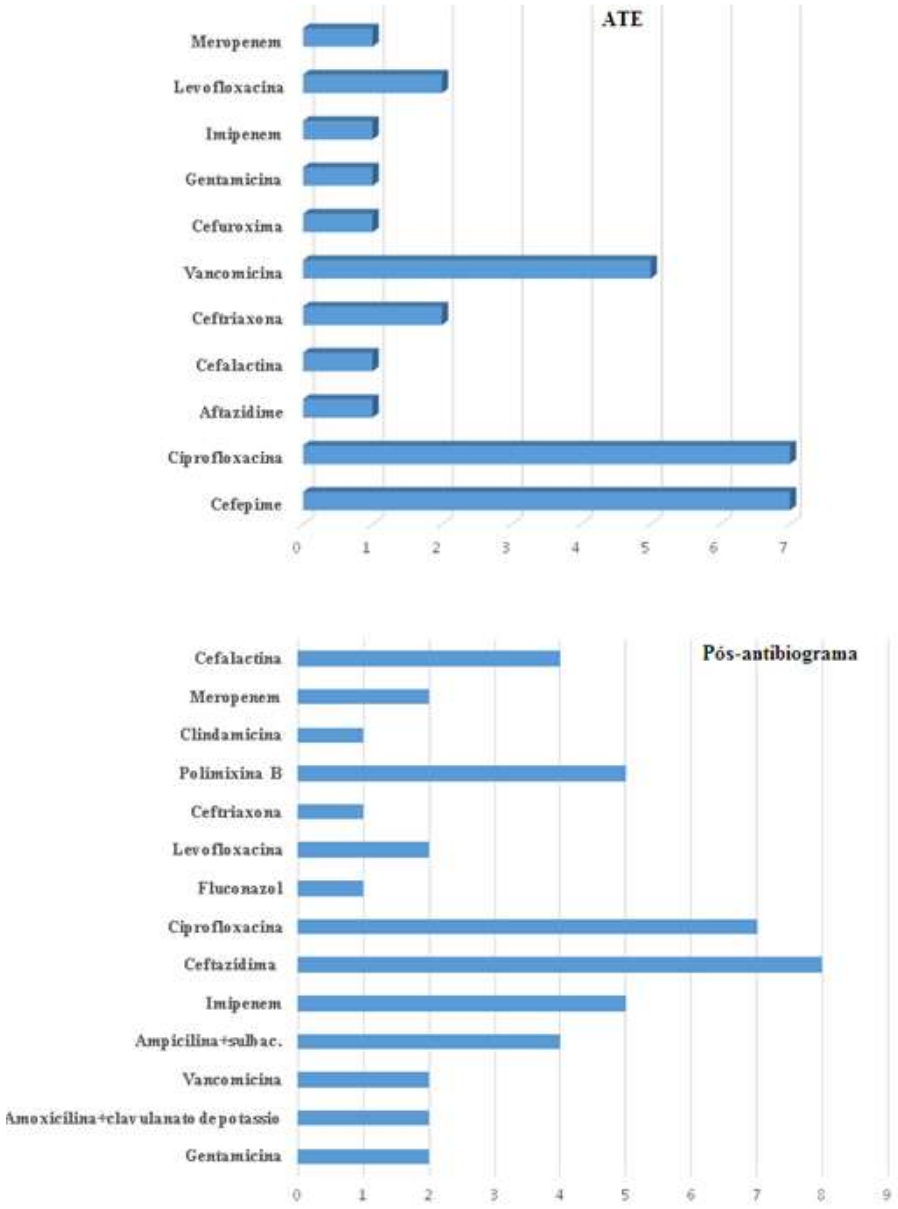
Uma diversidade de microrganismos pertencentes ao microbioma humano pode causar ITUs. Estima-se que 70-90% das ITU adquiridas na comunidade são causadas por *E. coli*, e 30-50% em UTIs (Behzadi et al., 2010; Ejrnæs, 2011). Este microrganismo é um comensal do trato gastrointestinal de virtualmente toda população humana, mas certas cepas de *E. coli*, presentes em uma parcela e como contaminante em alimentos, expressam fatores de virulência que determinam, sob certas circunstâncias predisponentes, a colonização e infecção em outros sítios do corpo, inclusive do trato urinário, podendo gerar ITUs com variados graus de agressividade (Johnson, 1991). Como também demonstrado neste estudo, este microrganismo foi o mais comumente encontrado em ITUs. As fluorquinolonas são uma classe de antimicrobianos normalmente utilizada para tratar ITUs por *E. coli* (Wagenlehner & Naber, 2005). Contudo, resistência as fluorquinolonas em isolados clínicos de *E. coli* provenientes de pacientes com ITU, tem sido reportada com uma considerável frequência, até mesmo nas ITUs adquiridas na comunidade (Johnson et al., 2008), e resistência aos Carbapenêmicos em *E. coli* é atualmente reconhecida pelo CDC como uma urgente ameaça (CDC, 2013). Ainda, assim como para outros microrganismos que causam ITUs, *E. coli* também pode formar biofilmes (por exemplo, em cateteres e até mesmo *in vivo*), dificultando a ação do antimicrobiano e resultando em falha terapêutica (Ejrnæs, 2011). Aqui, Ciprofloxacina foi o antimicrobiano mais utilizado na ATE e foi observado maior frequência de susceptibilidade dos isolados e consequentes usos de Ceftazidima (4 casos), Carbapenêmicos (4) e β-lactamicos associados a inibidores de β-lactamases (2), sendo que, em alguns casos, havia associação de mais de um microrganismo causando a ITU (Tabela 1).

Klebsiella pneumoniae é um dos mais conhecidos microrganismos por causar pneumonia adquirida na comunidade. Quanto a ITU nosocomial, este microrganismo é considerado a segunda causa mais comum (6-17%) (Podschun & Ullmann, 1998; Behzadi et al., 2010). Resistência aos antimicrobianos devido à formação de biofilme é também um fator comum no repertório deste microrganismo (Costerton et al., 1994; Anderl et al., 2000). Fatores de risco para aquisição de ITUs por *K. pneumoniae* em UTIs são: equipamentos médicos, tais como uso de cateteres, hemoderivados, infecção endógena e infecção cruzada (mãos de profissionais contaminadas) (Podschun & Ullmann, 1998). Em nosso levantamento, após o antibiograma, os antimicrobianos usados foram: as cefalosporinas de terceira (Ceftazidima [2 casos]), e primeira (Cefuroxima [2]) gerações, fluorquinolonas (2) e um glicopeptídeo (Vancomicina [1]). De nota, em 4 dos 7 casos, a ATE foi praticada de maneira inapropriada. *Klebsiella oxytoca* foi identificada em dois casos de ITU neste estudo, em um deles, houve ATE com Cefuroxima, e neste caso, após a realização do antibiograma, Ciprofloxacina foi usada, no outro caso, não houve ATE e o tratamento direcionado foi feito com Ampicilina+Sulbac.

Acinetobacter baumannii foi o microrganismo identificado em 10 casos de ITUs neste estudo. As doenças infecciosas por bactérias do gênero *Acinetobacter* em pacientes em UTIs, inclusive as ITUs, são comum, bem como o aparecimento de cepas multirresistentes aos antimicrobianos (notória resistência aos carbapenêmicos, cefalosporinas, aminoglicosídeos e quinolonas, sendo considerada uma séria ameaça segundo o CDC) (CDC, 2013), conduzindo a uma prolongada hospitalização,

falha da antibioticoterapia instituída e até mesmo morte (Manchanda et al., 2010). Assim, como para *K. pneumoniae*, os fatores de risco para aquisição de cepas altamente virulentas, patogênicas e multirresistentes de *A. baumannii* são a contaminação pelas mãos, uso de aparelhos médicos, água (este é um microrganismo hidrofílico), cateteres e dispensadores de alimentos (Manchanda et al., 2010; Mota & Oliveira, 2019). Neste estudo, foi evidenciado que em 50% dos casos *A. baumannii* foi sensível a Polimixina B, 20% a Ceftadizina, 10% a Ampicilina+Sulbac. + Ciprofloxacina, 10% a Ceftazidima, Gentamicina, Ampicilina+Sulbac. e 10% ao Imipenem. Em 40% das ITUs causadas por *A. baumannii*, como atestado neste estudo, as ATE praticadas provaram se irracionais.

Figura 2 – Antimicrobianos mais usados para tratar as ITUs na antibioticoterapia empírica (ATE) e após as realizações dos antibiogramas.



Fonte: Autores.

ITUs associadas a biofilmes de *P. aeruginosa* em cateteres são comuns em UTIs, sendo responsáveis por aproximadamente 12% de todas ITUs neste ambiente hospitalar, repercutindo em altas taxas de mortalidade mundialmente (Cole et al., 2014). Multirresistência aos antimicrobianos em *P. aeruginosa* é comum e uma séria ameaça em UTIs, principalmente, devido a pressão seletiva oriunda do uso de antimicrobianos (Leekha et al., 2011; CDC, 2013), e da formação de biofilmes, que torna a ITU causada por *P. aeruginosa* refratária a antibiótioterapia (Cole et al., 2014), o que frequentemente requer a eliminação de dispositivos que possam ser fontes do microrganismo. Em 1984, Leigh & Emmanuel (1984) propuseram o uso de Norfloxacina para tratar ITUs causadas por *P. aeruginosa*, em alternativa a Gentamicina, cefalosporinas, entre outros. Desde então, resistência a quinolonas tem crescido a números alarmantes. Neste estudo, como tratamento empírico, Gentamicina + Vancomicina, Levofloxacina e Cefatriaxona foram utilizados. Após identificação e testes de sensibilidade aos antimicrobianos, foram identificados dois casos de co-infecção *P. aeruginosa-A. baumannii*, um tratado com Ampicilina+Sulbac., + Ciprofloxacina e, outro, com Imipenem, sendo que, para o último caso, o desfecho foi a morte de um paciente de 14 anos devido a pneumonia causada por *P. aeruginosa*. Ainda, nas infecções apenas por *P. aeruginosa*, houve sensibilidade dos isolados para: Ciprofloxacina (3 casos) e Imipenem (1 caso).

O gênero *Enterobacter* tem emergido como um dos mais importantes causadores de infecções nosocomiais, principalmente, das ITUs. Desde 2010, na França, *E. aerogenes* tem sido considerado o sétimo mais prevalente bacilo Gram negativo responsável por infecções hospitalares (Davin-Regli & Pagès, 2015). Aqui, nós identificamos *E. aerogenes e E. cloacae*. A ITU causada por *E. cloacae* foi tratada com Cefalactina. Nos três casos de ITU causada por *E. aerogenes* (incluindo uma co-infecção *E. coli-E. aerogenes*, tratada com Imipenem), o único antimicrobiano usado pós-antibiograma foi a Cefalactina e não houve ATE. Desde 1990, estudos têm revelado que *E. aerogenes* é um comensal no microbioma humano com grande habilidade de causar doenças, sob certas condições predisponentes e, a presença marcante de clones epidêmicos multirresistentes aos antimicrobianos (principalmente os carbapenêmicos), tem tornado as infecções causadas por este microrganismo uma verdadeira ameaça à saúde pública. No estudo de Khatri *et al*. (2012), realizado em um hospital do Nepal, a prevalência de *E. aerogenes* em ITUs foi 2,4%, entre 1323 pacientes (32 uroculturas positivas para *E. aerogenes*), aqui, foi 5,7%.

Ainda, entre os comensais encontrados no microbioma humano, *E. faecalis* pertence ao microbioma intestinal e, sob certas circunstâncias, pode causar ITU (Pascale et al., 2013), sendo um considerável agente etiológico de doenças infecciosas nosocomiais (Aliberti, 1995), cuja as altas taxas de resistência aos antimicrobianos considerados de primeira escolha para o tratamento de ITUs por este microrganismo tem motivado a necessidade de outras opções de antimicrobianos para tratar ITUs causados por *E. faecalis* (Aarestrup et al., 2000; Furtado et al., 2005; Agersø et al., 2006; Biavasco et al., 2007). Ainda, a capacidade deste microrganismo em promover a formação de biofilmes aumenta como repertório de virulência aumenta seu potencial patogênico bem como dificulta o tratamento com antimicrobiano (Chai et al., 2007). Neste estudo nós observamos que *E. faecalis* foi responsável por ITU em um paciente, em que o tratamento empírico foi feito com Cefepima e o direcionado com Vancomicina. No estudo de Khatri *et al*. (2012), a prevalência de *E. faecalis* em ITUs foi 5,6%, entre 1323 pacientes (Khatri et al., 2012). Resistência à Vancomicina em *E. faecalis* tem sido reportada (Furtado et al., 2005).

Recentemente, *S. aureus* tem sido implicado como uma "não incomum" causa de ITUs (Murder et al., 2006). *S. aureus* é um comensal da orofaringe humana cuja habilidade em causar patologias impõe a humanidade uma grave ameaça de saúde pública, principalmente em UTIs (Silva et al., 2014), ambiente que trata de pacientes com uma variada gama de fatores predisponentes que facilitam as infecções por este microrganismo, inclusive as ITUs (Onanuga & Awhowho, 2012). Para agravar estes fatos, resistência em *S. aureus* tem atingido níveis alarmantes em todo mundo, incluindo, resistência as penicilinas [principalmente a derivados como Oxacilina/Meticilina, chegando a 100% de isolados resistentes, considerada séria

ameaça (CDC, 2013)] Tetraciclina e Vancomicina [preocupante ameaça (CDC, 2013)], quanto a esse último, um antimicrobiano normalmente reservado para o tratamento de doenças infecciosas por esta bactéria em UTIs (Howden et al., 2004; Bennett et al., 2008; Cha et al., 2010; Onanuga & Awhowho, 2012; CDC, 2013). A formação de biofilme por *S. aureus* nas ITUs adquiridas em UTIs também são frequentes, facilitando a colonização, doença infecciosa e dificultando o tratamento. Como aqui observado, este microrganismo foi responsável por ITU em duas pacientes, em um dos casos, em que houve a co-infecção *S. aureus-E. coli*, a ATE foi feita com Ceftazidima e, pós-antibiograma, mudado para Imipenem. No outro caso, houve sensibilidade do isolado apenas para Ciprofloxacina, Cefepima e Vancomicina, tendo sido utilizado a Ciprofloxacina. Um dos fatores que podem estar contribuindo com este aumento em ITUs causados por *S. aureus*, como também observado mundialmente, é o aumento do número de indivíduos colonizados por este microrganismo nas últimas décadas (atualmente, *S. aureus* faz parte do microbioma de aproximadamente 30-40 % da população mundial), além da disseminação de cepas altamente virulentas e patogênicas e constante presença de fatores predisponentes em UTIs (como infecção cruzada, presença de feridas e imunossupressão) (Kuehnert et al., 2006; Tilahun et al., 2014; Baum et al., 2015).

Providencia spp. normalmente colonizam cateteres urinários e são incomuns causas de ITUs (Choi et al., 2015). *P. stuartiiand P. rettgeri* são as duas mais comuns espécies deste gênero a causar ITUs em UTIs (Choi et al., 2015). Como aqui demonstrado, houve um caso de ITU causada por *P. rettgeri*, em um paciente de 61 anos de idade apresentando comorbidade (acidente vascular cerebral [AVC]), em que não houve ATE, sendo que os resultados do perfil de sensibilidade aos antimicrobianos indicou sensibilidade do microrganismo a Ciprofloxacina. Como demonstrado por Choi et al. (2015), em um estudo realizado em um hospital na Coréia do Sul, a bacteremia por *Providencia* spp. é mais comum de ocorrer em pacientes idosos, que apresentam uma comorbidade cerebrovascular ou neurológica, com prévia ITUs associada a cateteres, fatores que tornam a ATE menos efetiva. No estudo de Choi et al. (2015), foram observados um elevado número de isolados resistentes aos antimicrobianos Cefalotina (uma cefalosporina de primeira geração), SMX-TMP, Ampicilina e Ciprofloxacina. Murray & Comeau (2001) também identificaram que pacientes com *status* de saúde mental alterada, acometidos por ITUs causados por *P. rettgeri*, devem ser avaliados a fim de se evitar um coma induzido por amônia.

Proteus mirabilis é capaz de causar infecções sintomáticas do trato urinário, incluindo, cistite e pielonefrite, que podem progredir para urosepsis, causando entre 1-10% das ITUs (Schafferand et al., 2015). Aqui, nós observamos uma prevalência de ITUs causadas por este microrganismo de 1,9%. O tratamento recomendado para ITUs causados por *P. mirabilis* é o SMX-TMP, tendo como opções as fluorquinolonas, Nitrofurantoína e Fosfomicina. Contudo, o estado de saúde dos pacientes (por exemplo, SMX-TMP é categoria de risco D para grávidas) e a comum presença de resistência em isolados clínicos de ITUs, principalmente a SMX-TMP, β-lactâmicos (penicilinas e cefalosporinas), tetraciclinas, aminoglicosídeos, Fosfomicina e Nitrofurantoína, são determinantes para a terapêutica e contribuem para as consideráveis taxas de mortalidade (Schafferand et al., 2015). *Proteus mirabilis* tem alta capacidade de formar biofilme *in vivo* e sobre cateteres, e uma notória capacidade de expressar fatores de virulência associados ao "*Swarming*", o que agrava a ITU e dificulta a antibioticoterapia (Schafferand et al., 2015). Aqui, houve um tratamento de um paciente de 38 anos apresentando bacteriúria por *P. mirabilis* e comorbidade (AVC) com Amoxicilina+Clavulanato de potássio, após o resultado do antibiograma ter indicado sensibilidade do microrganismo a Amoxicilina+Clavulanato de potássio ou Vancomicina.

O gênero *Citrobacter* tem sido isolado de urinas de pacientes e identificado como agente etiológico em cerca de 5-12% (aproximadamente 3,6% para *C. freundii*) das ITUs adquiridas em UTIs, sendo que neste estudo nos identificamos *C. koseri* e *C. freundii*, o primeiro, como causador de ITU em paciente de 58 anos de idade e, o segundo, em paciente de 74 anos (Khatri et al., 2012; Metri et al., 2013). A maioria dos casos é relatada a algumas complicações, tais como uso de cateteres e outros fatores predisponentes (Metri et al., 2013). Aqui, as bacteriúrias foram acompanhadas por pneumonia e HIC. Quanto à

opção terapêutica, não foram adotadas ATE e, após estabelecimento da sensibilidade dos isolados, Levofloxacina foi instituída para tratar a ITU por *C. freundii* e Gentamicina para tratar a ITU causada por *C. koseri*. Estudos têm apontado altas frequências de isolados de *Citrobacter* spp. resistentes a Ampicilina, Amoxicilina, Norfloxacina, Gentamicina e Cefalexina (Metri et al., 2013).

Um dos casos de ITU, como demonstrado neste estudo, foi causado por Fungos leveduriformes. Não houve ATE e o resultado do antibiograma revelou um perfil de sensibilidade microbiana ao Fluconazol, Imipenem e Polimixina B, sendo que o Fluconazol foi utilizado no tratamento do paciente. *Candida albicans* bem como outras *Candida* spp. tem sido frequentemente associados a ITUs em UTIs, sendo que resistência aos atuais antifúngicos tem refletido em altas taxas de mortalidade (Fisher et al., 1982; Stamm & Coutinho, 1999; CDC, 2013; Flores-Mireles et al., 2015). Como observado aqui, não houve resistência ao Fluconazol, considerado, na maioria dos casos, o antifúngico de primeira escolha para tratar ITUs por Fungos leveduriformes em ambiente hospitalar.

De acordo com dados epidemiológicos, as ITUs representam cerca de 35-45% das infecções hospitalares, sendo uma das mais prevalentes entre as infecções adquiridas em UTIs e, estando em 80% dos casos, associadas ao uso de cateter de demora pelo paciente (Wong & Hooton, 1981; Trajano & Caldas, 2008). Embora saia do escopo deste estudo, existem diversas limitações para a instituição da antibioticoterapia das ITUs. Primeiro, o tipo específico de ITU e o agente etiológico envolvido. Segundo, as condições clínicas do paciente, que delimitam a escolha de um específico antimicrobiano bem como o curso da infecção. E por último, o perfil de sensibilidade do patógeno ao antimicrobiano (Wong & Hooton, 1981; Trajano & Caldas, 2008). Em recentes revisões, o SMX-TMP tem sido apontado como o antimicrobiano de escolha para a terapêutica de ITUs não complicadas, tendo ação bacteriostática e cerca de 20% dos isolados de *E. coli* são resistentes a este medicamento, sendo a sensibilidade de outros uropatógenos em determinadas áreas geográficas próxima de 80% (Trajano & Caldas, 2008).

A classe das quinolonas/fluorquinolonas (representada, por exemplo, por Levofloxacin, Ciprofloxacina) é também uma valiosa opção no tratamento das ITUs, apresentando amplo espectro de ação, mas limitações quanto a resistência por parte de *E. coli* (Trajano & Caldas, 2008). As cefalosporinas de terceira geração são mais efetivas, mas limitadas contra *P. aeruginosa*. Ainda, altas doses de aminoglicosídeos (Amicacina ou Gentamicina), combinações do antimicrobiano mais inibidores de β-lactamase (como Ampicilina-Sulbactam, Ticarcilina-Ácido clavulânico) ou carbapenêmicos (como Imipenem) são opções terapêuticas a serem consideradas em ITUs na UTI, apesar de altas taxas de resistência aos carbapenêmicos em Enterobacteriaceae (Trajano & Caldas, 2008). Cabe ressaltar que, o uso de qualquer dos antimicrobianos e suas posologias são especificas as condições do paciente (tais como sexo e idade e condições de saúde), a gravidade da ITU e características do microrganismo (potencial patogênico e para causar sepse e perfil de sensibilidade aos antimicrobianos). Como exemplo, no caso do tratamento das pielonefrites, o esquema deve visar a prevenção da provável sepse (Trajano & Caldas, 2008).

Nosso estudo apresenta algumas limitações. Este é um estudo transversal realizado com um pequeno número de pacientes (n = 49), conduzido em um único hospital, o que impede de apontar mais precisas tendências em termos de agentes etiológicos mais frequentes de ITUs e perfis de resistência aos antimicrobianos. Ainda, os desfechos dos tratamentos antimicrobianos das ITUs (empíricos ou direcionados) a que os pacientes se submeteram podem significativamente serem influenciados devido à presença de co-infecções e/ou complicações e/ou comorbidades, bem como o faixa etária do paciente, como mostrado na Tabela 1.

4. Conclusão

Mediante as colocações apresentadas e indo ao encontro das preocupações descritas até aqui, nós detectamos a necessidade de uma avaliação tanto da racionalidade do uso de antibióticos, quanto dos fatores de risco para o

desenvolvimento de ITU em pacientes internados em UTIs. É digno de nota que, a antibioticoterapia empírica (ATE), no contexto das ITUs, como aqui relatado, pode ser um fator determinante na sobrevida do paciente até que os dados microbiológicos/antibiograma possam direcionar uma terapêutica mais efetiva, portanto, ela deve ser pesada mas incontestavelmente é necessária. Contudo, neste levantamento, esta opção mostrou-se "inapropriada", em parte dos casos, inclusive com uso indiscriminado de uma cefalosporina de quarta geração, a Cefepima, que deve ser usada com cautela. Com relação à prevalência de uropatógenos, assim como relatado em grande parte da literatura, nesse levantamento, a ITU causada por *E. coli* também foi a mais prevalente, com destaque para a segunda mais prevalente, que teve *A. baumannii* como agente etiológico. Tendo em conta as peculiaridades locais, a Ciprofloxacina (uma fluorquinolona) foi o antimicrobiano mais usado na ATE e o segundo após os resultados do antibiograma, sendo que a Ceftazidima (uma cefalosporina de terceira geração) foi o primeiro e a Polimixina B o terceiro. Estes dados podem indicar uma tendência para o uso em UTIs (na ATE e/ou terapia direcionada) de antimicrobianos relativamente mais novos no mercado e com novos mecanismos de ação, desde que, o fenômeno da multirresistência, em curso, vem atingindo alarmantes proporções de microrganismos (como também mostrado aqui) e limitando cada vez mais o arsenal terapêutico. Destaca-se assim que deve haver mais estudos sobre este tema e considerações clínicas acerca do racional uso de antimicrobianos em UTIs, visando a preservação da eficácia desta classe terapêutica e evitando-se o surgimento de resistência microbiana.

Referências

Aarestrup, F. M., Agerso, Y., Gerner-Smidt, P., et al. (2000). Comparison of antimicrobial resistance phenotypes and resistance genes in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* from humans in the community, broilers and pigs in Denmark. *Diagn Micr Infec Dis*, 37, 127-137.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa, a. Microbiologia Clínica Aplicada ao Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa, b. Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Resolução da diretoria colegiada – RDC Nº 44, de 26 de outubro de 2010. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

Agersø, Y., Pedersen, A. G., & Aarestrup, F. M. (2006). Identification of Tn5397--like and Tn916-like transposons and diversity of the tetracycline resistance gene tet (M) in *enterococci* from humans, pigs and poultry. *J Antimicrob Chemoth*, 57, 832-839.

Aliberti, L. C. (1995). *Enterococcal* nosocomial infection: epidemiology and practice. *Gastroenterol Nursing*, 18, 177–181.

Anderl, J. N., Franklin, M. J., Stewart, P. S. (2000). Role of antibiotic penetration limitation in *Klebsiella pneumonia* biofilm resistance to ampicillin and ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother*, 44(7), 1818-1824.

Baum, K. R., Ahmad, Z., Singh, V. K. (2015). Regulation of Expression of Oxacillin-Inducible Methionine Sulfoxide Reductases in *Staphylococcus aureus*. *International Journal of Microbiology*, 2015Article ID 617925, 9.

Behzadi, P., Behzadi, E., Yazdanbod, H., et al. (2010). A survey on urinary tract infections associated with the three most common uropathogenic bacteria. *A Journal of Clinical Medicine*, 5(2), 111-15.

Bennett, J. W., Murray, C. K., Holmes, R. L., et al. (2008) Di-minished vancomycin and daptomycin susceptibility during prolonged bacteremia with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 60(4), 437-440.

Betsy, F. (2002). Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *The American Journal of Medicine*, 113(1, Supplement 1), 5–13.

Biavasco, F., Foglia, G., Paoletti, C., et al. (2007) Van A-type *enterococci* from humans, animals, and food: species distribution, population structure, Tn1546 typing and location, and virulence determinants. *Appl Environ Microb*, 73, 3307-3319.

Brasil. Ministério da Saúde. Uso Racional de Medicamentos: temas selecionados. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

Centers for Disease Control (CDC), Antibiotic Resistant Threats in the United States, 2013. 114 p., 2013.

Cha, H. Y., Kim, H. O., Jin, J. S., et al. (2010). Emergence of Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus* from Predominant Methicillin-Resistant *S. aureus* Clones in a Korean Hospital. *The Journal of Microbiology*, 48(4), 533-535

Chai, W. L., Hamimah, H., Cheng, S. C., et al. (2007). Susceptibility of *Enterococcus faecalis* biofilm to antibiotics and calcium hydroxide. *Journal of Oral Science*, 49(2), 161-166.

Choi, H. K., Kim, Y. K., Kim, H. Y., et al. (2015). Clinical and microbiological features of *Providencia* bacteremia: experience at a tertiary care hospital. *Korean J Intern Med*, 30, 219-225.

Cole, S. J., Records, A. R., Orr, M. W., et al. (2014). Catheter-Associated Urinary Tract Infection by *Pseudomonas aeruginosa* Is Mediated by Exopolysaccharide-Independent Biofilms. *Infection and Immunity*, 82(5), 2048–2058.

Costerton, J. W., Lewandowski, Z., DeBeer, D., et al. (1994). Biofilms, the customized microniche. *J Bacteriol*, 176(8), 2137-2142.

Cunha, B. A., Schoch, P. E., Hage, J.R. (2011). Nitrofurantoin: Preferred Empiric Therapy for Community-Acquired Lower Urinary Tract Infections. *Mayo Clin Proc*, 86(12), 1243-1248.

Davin-Regli, A., & Pagès, J-M. (2015). *Enterobacter aerogenes* and *Enterobacter cloacae*; versatile bacterial pathogens confronting antibiotic treatment. Frontiers in Microbiology, 6(392), 10.

Ejrnæs, K. (2011). Bacterial Characteristics of Importance for Recurrent Urinary Tract Infections Caused by *Escherichia coli*. *Dan Med Bull*, 58(4), B4187.

European Association of Urology - EAU. Guidelines on Urological Infections. 2015.

European Medicines Agency – EMA. The bacterial challenge: time to react. <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/11/WC500008770.pdf>.

Fisher, J. F., Chew, W. H., Shadomy, S., *et al*. (1982). Urinary tract infections due to *Candida albicans*. *Rev Infect Dis*, 4(6), 1107-18.

Flores-Mireles, A. L., Walker, J. N., Caparon, M., et al. (2015). Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*, 13(5), 269–284.

Food and Drug Administration – FDA. Fighting the Impact of Antibiotic-Resistant Bacteria. <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm349953.htm>.

França, L. C. Principais antibióticos utilizados em hospitais brasileiros nos últimos 10 anos. 2012. 24 f. Monografia (Especialização em Saúde Pública) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.

Furtado, G. H. C., Martins, S. T., Coutinho, A. P., et al. (2005). Incidence of vancomycin-resistant *Enterococcus* at a university hospital in Brazil. *Revista Saúde Pública*, 39(1), 1-5.

Grumach, A. S., & Ferraroni, N. R. (2006). O papel da penicilina na medicina moderna**.** *DST – Jornal Brasileiro Doenças Sexualmente Transmissíveis*, 18(1), 7-13.

Howden, B. P., Ward, P. B., Charles, P. G., et al. (2004). Treatment outcomes for serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility. *Clin Infect Dis*, 38(4), 521-528.

Ibrahim, E. H., Sherman, G., Ward, S., et al. (2000). The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest*, 118(1), 146-155.

Ita, P. H., & Schor, N. (2003). Abordagem diagnóstica e terapêutica na infecção do trato urinário – ITU. *Rev Ass Med Brasil*, 49(1), 109-16.

Jacoby, T. S. Associação Entre Consumo de Antimicrobianos e Multirresistência Bacteriana em Centro de Terapia Intensiva de Hospital Universitário Brasileiro, 2004-2006. 2008. 97 f. Dissertação de Mestrado em Ciências Médicas – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

Johnson, J. R. (1991). Virulence Factors in *Escherichia coli* Urinary Tract Infection. *Clinical Microbiology Reviews*, 4(1), 80-128.

Johnson, L., Sabel, A., Burman, W. J., et al. (2008). Emergence of fluoroquinolone resistance in outpatient urinary *Escherichia coli* isolates. *Am J Med*, 121(10), 876-884.

Khatri, B., Basnyat, S., Karki, A., et al. (2012). Etiology and antimicrobial susceptibility pattern of bacterial pathogens from urinary tract infection. *Nepal Med Coll J*, 14(2), 129-32.

Kollef, M. H., Sherman, G., Ward, S., et al. (1999). Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest*, 115(2), 462-474.

Kuehnert, M. J., Kruszon-Moran, D., Hill, H. A., et al. (2006). Prevalence of *Staphylococcus aureus* nasal colonization in the United States, 2001–2002. *The Journal of Infectious Diseases*, 193(2), 172.

Leekha, S., Terrell, C. L., & Edson, R. S. (2011). General Principles of Antimicrobial Therapy. *Mayo Clin Proc*, 86(2), 156-167.

Leigh, D. A., & Emmanuel, F. X. (1984). The treatment of *Pseudomonas aeruginosa* urinary tract infections with norfloxacin. *J Antimicrob Chemother*, 13(Suppl.B), 85-8.

Manchanda, V., Sanchaita, & S., Singh, N. P. (2010). Multidrug resistant Acinetobacter. *J Glob Infect Dis*, 2(3), 291-304.

Marques, T. C., Reis, A. M. M., Silva, A. E. B. C., *et al*. (2008). Erros de administração de antimicrobianos identificados em estudo multicêntrico brasileiro. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 44(2), 305-314.

McCaig, L. F., & Hughes, J. M. (1995). Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States. *JAMA*, 273(3), 214-219.

Metri, B. C., Jyothi, & P., Peerapur, B. V. (2013). Antibiotic resistance in *Citrobacter* spp. isolated from urinary tract infection. *Urol Ann*, 5(4), 312-313.

Milo, G., Katchman, E. A., Paul, M., et al. (2005). Duration of antibacterial treatment for uncomplicated urinary tract infection in women. Cochrane Database Syst Rev, 2, CD004682.

Mota, E. C., Oliveira, A. C. (2019). Infecção do trato urinário associada a cateter vesical: por que não controlamos esse evento adverso? *Rev Esc Enferm USP*, 53, e03452

Murder, R. R., Brennen, C., Rihs, J. D., et al. (2006). Isolation of *Staphylococcus aureus* from the Urinary Tract: Association of Isolation with Symptomatic Urinary Tract Infection and Subsequent Staphylococcal Bacteremia. *Clin Infect Dis*, 42, 46–50.

Murray, T., & Comeau, L. L. (2001). Hyperammonemic coma caused by *Providencia rettgeri* infection in a child with prune belly syndrome. *Pediatr Crit Care Med*, 2(2), 178-80.

Onanuga, A., & Awhowho, G. O. (2012). Antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* strains from patients with urinary tract infections in Yenagoa, Nigeria. *J Pharm Bioallied Sci*, 4(3), 226–230.

Pascale, S. G., Hannan, T. J., Ford, B., et al. (2013). *Enterococcus faecalis* Overcomes Foreign Body-Mediated Inflammation to Establish Urinary Tract Infections. *Infection and Immunity*, 81(1), 329–339.

Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. UFSM.

Podschun, R., & Ullmann, U. (1998). *Klebsiella* spp. as Nosocomial Pathogens: Epidemiology, Taxonomy, Typing Methods, and Pathogenicity Factors. *Clinical Microbiology Reviews*, 11(4), 589–603.

Rodrigues-Barros, I. C. A. R., Ribeiro, A. U, Costa, A. C. V., *et al*. (2011). Microorganisms prevalent in urinary tract infections and antimicrobial sensitivity profile: analysis of patients attended at the Military Police Hospital of the State of Goiás, Brazil, in the period from 1998 to 2008. *J Health Sci Inst*, 29(4), 243-7.

Schafferand, J. N., Pearson, M. M., Jessica, N. et al. (2015). *Proteus mirabilis* and Urinary Tract Infections. *Microbiol Spectr*, 3(5), 66.

Silva, J. J., Cerdeira, C. D., Chavasco, J. M., et al. (2014). *In vitro* screening antibacterial activity of *Bidens pilosa* Linné and *Annona crassiflora* Mart. against Oxacillin Resistant *Staphylococcus aureus* (ORSA) from the aerial environment at the dental clinic. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 56(4), 333-40.

Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados – SNGPC. <http://www.anvisa.gov.br/sngpc/apresenta.htm>.

Sousa, P. C. P., et al. (2011). Utilização de antibacterianos em Unidade de Terapia Intensiva. Revista Científica Internacional, 4(18).

Stamm, A. M. N. F., & Coutinho, M. S. S. A. **(**1999**).** Infecção do trato urinário relacionada ao cateter vesical de demora: incidência e fatores de risco. *Rev Ass Med Brasil*, 45(1), 27-33.

Tilahun, A. Y., Karau, M., Ballard, A., et al. (2014). The Impact of *Staphylococcus aureus*-Associated Molecular Patterns on Staphylococcal Superantigen-Induced Toxic Shock Syndrome and Pneumonia. *Mediators of Inflammation*, 2014;article ID 468285, 13.

Trajano, H. B. P., & Caldas, C. P. (2008). Uso de antibióticos em idosos hospitalizados com infecção do trato urinário. *Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ*, 7, 116-126.

Vincent, J. L., Bihari, D., Suter, P. M., et al. (1995). The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. *JAMA*, 274(8), 639-644.

Wagenlehner, F. M., & Naber, K. G. (2005). Fluoroquinolone antimicrobial agents in the treatment of prostatitis and recurrent urinary tract infections in men. *Curr Infect Dis Rep*, 7(1), 9-16.

Wong, E. S., & Hooton, T. M. (1981). Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections Center for Diseases Control and Epidemiology. *Infect Control*, 2, 125-30.

World Health Organization – WHO. Medicines: rational use of medicines. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs338/en/index.html>.