Marcelo Hisano

**Análise comparativa dos achados clínicos e laboratoriais das infecções
não complicadas do trato urinário em mulheres**

Tese apresentada à Faculdade
de Medicina da Universidade de
São Paulo para obtenção do
título Doutor em Ciências

Programa de Urologia

Orientador: Prof. Dr. Homero Bruschini

Coorientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Nicodemo

São Paulo

2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Hisano, Marcelo

Análise comparativa dos achados clínicos e laboratoriais das infecções não complicadas do trato urinário em mulheres / Marcelo Hisano. -- São Paulo, 2014.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade
de São Paulo.

Programa de Urologia.

Orientador: Homero Bruschini.

Coorientador: Antonio Carlos Nicodemo.

Descritores: 1.Infecções urinárias 2.Mulheres 3.Cistite 4.Pielonefrite
5.Bacteriuria 6.Testes de sensibilidade microbiana

USP/FM/DBD-355/14

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, Seiko (*in memoriam*) e Minoru Hisano.

Dedico também à minha esposa Ana, pela paciência, companheirismo, colaboração, apoio emocional e amor incondicional, e aos meus filhos Letícia e Nicolás, sem os quais minha vida atualmente não faria sentido.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus, pela minha vida e por todas as oportunidades que me oferece.

Agradeço às pacientes que participaram deste estudo; um pouco de seu sofrimento se transformará em alívio para muitas.

Às secretárias Sra. Elisa de Arruda Cruz da Silva e Sra. Vânia Regina Miguel, pela dedicação incondicional neste trabalho.

Aos Médicos Residentes da Cirurgia Geral e da Urologia do HCFMUSP, que durante todo o estudo, contribuíram de maneira fundamental, às vezes mesmo sem perceberem.

Aos Médicos Assistentes do Grupo de Disfunção Miccional e Urologia Feminina do HCFMUSP pelo incentivo constante, e principalmente aos Dr. Marcos Lucon e Professor Cristiano Mendes Gomes, pela presteza e auxílio neste trabalho.

Ao Dr. Fábio Carvalho Vicentini, pela amizade, incentivo e apoio profissional.

Ao Laboratório de Microbiologia da Divisão de Laboratório Central do HCFMUSP, em especial aos Drs. André Doi e João Nóbrega, pela pronta disponibilidade em auxiliar neste estudo.

Ao Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Urológica, Professor Alberto Azoubel Antunes, pelo apoio sempre oferecido.

Ao meu Coorientador, Professor Antonio Carlos Nicodemo, pela experiência, auxílio e disposição na realização deste trabalho.

Ao meu orientador, Professor Homero Bruschini, pela dedicação, motivação, perseverança, sabedoria e paciência durante todo o trabalho.

Ao Professor Miguel Srougi, chefe da Disciplina de Urologia, pelo apoio total, irrestrito e incondicional oferecido nesta caminhada.

“Se você conhece o inimigo e conhece a si mesmo, não precisa temer o resultado de cem batalhas. Se você se conhece, mas não conhece o inimigo, para cada vitória ganha sofrerá também uma derrota. Se você não conhece nem o inimigo nem a si mesmo, perderá todas as batalhas.”

Sun Tzu, A Arte da Guerra.

“Cada pessoa deve trabalhar para o seu aperfeiçoamento e, ao mesmo tempo, participar da responsabilidade coletiva por toda a humanidade.”

Marie Curie.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Lista de símbolos

Lista de siglas

Lista de gráficos

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Objetivos.....	4
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	5
3 MÉTODOS.....	12
3.1 Critérios de inclusão.....	12
3.1 Critérios de exclusão.....	14
3.2 Metodologia.....	14
4 RESULTADOS.....	18
5 DISCUSSÃO.....	54
6 CONCLUSÕES.....	65
7 ANEXOS.....	67
8 REFERÊNCIAS.....	68

Apêndice

LISTA DE ABREVIATURAS

AAC	amoxicilina/ácido clavulânico
CIM	concentração inibitória mínima
DM	diabetes mellitus
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>E. faecalis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
ESBL	betalactamase de espectro estendido
EUA	Estados Unidos da América
ITU	infecção do trato urinário
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
pH	Potencial hidrogeniônico
<i>P. mirabilis</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>S. saprophyticus</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
SMT	sulfametoxazol/trimetoprima

LISTA DE SÍMBOLOS

UFC/mL	unidade formadora de colônia por mililitro
<	menor que
>	maior que
≥	maior igual que
≤	menor igual que
=	igual a
°C	graus Celsius

LISTA DE SIGLAS

ARESC	<i>Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis</i>
CAP	Colégio Americano de Patologia
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
DNA	ácido desoxirribonucleico
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
NAUTICA	<i>North America Urinary Tract Infection Collaborative Alliance</i>
UNICEF	Fundo das Nações Unidas para a Infância

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Flora bacteriana do grupo 1.....	21
Gráfico 2 – Flora bacteriana do grupo 2.....	22
Gráfico 3 – Flora bacteriana do grupo 3.....	24

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados demográficos dos três grupos.....	19
Tabela 2 – Flora bacteriana do grupo 1.....	20
Tabela 3 – Flora bacteriana no grupo 2.....	22
Tabela 4 – Flora bacteriana no grupo 3.....	23
Tabela 5 – Agente etiológico nos três grupos.....	25
Tabela 6 – Padrão geral de sensibilidade aos antibióticos nos três grupos.....	26
Tabela 7 – Padrão geral de sensibilidade aos antibióticos nos três grupos.....	28
Tabela 8 – Flora bacteriana das pacientes sem e com ITU de repetição.....	29
Tabela 9 – Padrão de sensibilidade aos antibióticos de acordo com o histórico de ITU de repetição.....	31
Tabela 10 – Padrão de sensibilidade aos antibióticos em <i>E. coli</i> de acordo com o histórico de ITU de repetição.....	33
Tabela 11 – Padrão de sensibilidade dos antibióticos à <i>E. coli</i> de acordo com o histórico de ITU de repetição no grupo 1.....	34
Tabela 12 – Padrão de sensibilidade dos antibióticos à <i>E. coli</i> de acordo com o histórico de ITU de repetição no grupo 2.....	36
Tabela 13 – Padrão de sensibilidade dos antibióticos à <i>E. coli</i> de acordo com o histórico de ITU de repetição no grupo 3.....	37
Tabela 14 – Padrão de sensibilidade aos antibióticos em <i>E. coli</i> de acordo com a faixa etária.....	39
Tabela 15 – Padrão de sensibilidade dos antibióticos à <i>E. coli</i> de acordo com a faixa etária no grupo 1.....	40

Tabela 16 – Padrão de sensibilidade dos antibióticos à <i>E. coli</i> de acordo com a faixa etária no grupo 2.....	42
Tabela 17 – Padrão de sensibilidade dos antibióticos à <i>E. coli</i> de acordo com a faixa etária no grupo 3.....	43
Tabela 18 – Flora bacteriana das pacientes sem e com DM.....	44
Tabela 19 – Padrão de sensibilidade das bactérias aos antibióticos de acordo com a presença de DM.....	46
Tabela 20 – Padrão de sensibilidade dos antibióticos à <i>E. coli</i> de acordo com a presença de DM.....	47
Tabela 21 – Padrão de sensibilidade dos antibióticos à <i>E. coli</i> de acordo com a presença de DM no grupo 1.....	49
Tabela 22 – Padrão de sensibilidade dos antibióticos à <i>E. coli</i> de acordo com a presença de DM no grupo 2.....	50
Tabela 23 – Padrão de sensibilidade dos antibióticos à <i>E. coli</i> de acordo com a presença de DM no grupo 3.....	51
Tabela 24 – Resultados dos modelos de regressão logística múltipla para resistência aos antibióticos de interesse para todas as infecções e para <i>E. coli</i>	53

Resumo

Hisano, M. *Análise comparativa dos achados clínicos e laboratoriais das infecções não complicadas do trato urinário em mulheres* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

INTRODUÇÃO: As infecções do trato urinário (ITU) feminino são muito prevalentes em mulheres. Em geral, elas dividem-se em cistites e pielonefrites de acordo com seu nível anatômico. Seu tratamento, apesar de simples, depende do conhecimento da flora bacteriana e do padrão de sensibilidade local, principalmente em tempos de aumento de resistência bacteriana. Este estudo avaliou e comparou a flora e o padrão de sensibilidade das bactérias causadoras de infecção não complicada do trato urinário feminino no período de 2007 a 2012. **MÉTODOS:** Analisamos retrospectivamente os resultados de 493 culturas de urina de pacientes com idade a partir de 14 anos e sintomas clínicos de cistite ou pielonefrite tratadas no Pronto-Socorro ou Ambulatório de Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. As pacientes foram separadas em três grupos: 1- pacientes com cistite simples atendidas no Pronto-Socorro; 2- pacientes com cistite simples atendidas no Ambulatório; 3- pacientes com pielonefrite atendidas no Pronto-Socorro. As características demográficas como idade, presença de ITU de repetição, diabetes mellitus (DM) e outras comorbidades, e os resultados de flora bacteriana e padrão de sensibilidade foram analisados e comparados entre os grupos. **RESULTADOS:** A média de idade das pacientes nos três grupos foi 43,2, 55,0 e 36,0 anos, respectivamente. ITU de repetição esteve presente em 36,0%, 76,1% e 26,5% das pacientes dos grupos 1, 2 e 3, respectivamente, enquanto que 8,5%, 22,7% e 2,2% das pacientes nos grupos 1, 2 e 3, respectivamente, eram diabéticas. *Escherichia coli* (*E. coli*) foi a bactéria responsável por 75,1% das infecções no geral e 87,3% das pielonefrites. *Staphylococcus saprophyticus* foi o segundo agente etiológico mais frequente (6,7%), principalmente no grupo 1 (10,0%), enquanto que nas diabéticas, *Enterococcus faecalis* foi o segundo agente etiológico (15,6%). Ao avaliarmos todas as pacientes, o antibiograma demonstrou sensibilidade à amoxicilina/ácido clavulânico (AAC), ampicilina, ciprofloxacina, levofloxacina, nitrofurantoína, norfloxacina e sulfametoxazol/trimetoprima (SMT) de 85,8%, 46,5%, 82,0%, 83,3%, 88,3%, 83,3% e 65,7%, respectivamente. Nas pielonefrites, a sensibilidade geral à cefalotina, cefepime, ceftriaxone, ciprofloxacina e gentamicina foi de 67,0%, 95,5%, 94,3%, 81,8% e 98,0%, respectivamente. Ao analisarmos apenas as infecções por *E. coli*, os antibióticos orais com sensibilidade > 90% foram AAC (96,5%) e nitrofurantoína (98,8%). No geral, ao compararmos pacientes sem e com ITU de repetição, os antibióticos amicacina, gentamicina e nitrofurantoína foram os únicos que não apresentaram diminuição significativa de sensibilidade. Nas infecções de repetição por *E. coli*, os únicos antibióticos orais que mantiveram sensibilidade > 90% foram AAC e nitrofurantoína. Ao compararmos ITU por *E. coli* nas

pacientes < 50 anos e $\geq$ 50 anos, os antimicrobianos orais que mantiveram sensibilidade > 90% em ambas faixas etárias foram AAC e nitrofurantoína. Nas pacientes diabéticas, houve diminuição estatística da sensibilidade ao ácido nalidíxico (80,5% x 61,5%), ciprofloxacina (84,8% x 65,1%), gentamicina (97,4% x 81,0%), levofloxacina (85,4% x 66,7%) e SMT (66,0% x 50%), respectivamente. As infecções por *E. coli* nas pacientes diabéticas também apresentaram diminuição estatística aos mesmos antibióticos; AAC e nitrofurantoína mantiveram sensibilidade > 95% nesta situação. Análise de regressão logística identificou aumento de chance de resistência ao ácido nalidíxico, ciprofloxacina e levofloxacina de 3,62, 4,72 e 5,27, respectivamente, quando há ITU de repetição, e à gentamicina de 5,38 quando há DM. CONCLUSÕES: Pielonefrites foram mais comuns em mulheres jovens em relação às cistites. *E. coli* foi o principal agente causador das infecções urinárias não complicadas, principalmente em pielonefrites. A nitrofurantoína manteve sensibilidade *in vitro* acima de 90% em diversas situações como no tratamento geral das cistites por *E. coli*, em casos de cistite de repetição, em mulheres > 50 anos e em diabéticas. AAC mostrou sensibilidade *in vitro* acima de 90% em algumas situações: ITU de repetição por *E. coli*, mulheres com idade $\geq$ 50 anos e diabéticas. A ceftriaxone apresentou sensibilidade *in vitro* suficiente para o tratamento empírico de pielonefrite. O histórico de infecção urinária de repetição aumentou a chance de resistência ao ácido nalidíxico, ciprofloxacina e levofloxacina e DM aumentou a chance de resistência à gentamicina.

Descritores: Infecções urinárias; Mulheres; Cistite; Pielonefrite; Bacteriuria; Testes de sensibilidade microbiana.

Summary

Hisano, M. *Comparative analysis of clinical and laboratory findings in uncomplicated urinary tract infection in women* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2014.

INTRODUCTION: Uncomplicated urinary tract infections (UTIs) in women are common. Urinary tract infections are usually divided into cystitis or pyelonephritis, according to anatomical level. Although treatment of UTI is simple, it depends on knowledge of the local uropathogens and antimicrobial susceptibility patterns due to increasing antimicrobial resistance. This study analyzed the causative pathogens of UTIs in women and their susceptibility patterns between 2007 and 2012. **METHODS:** We conducted a retrospective analysis of 493 urine culture results of female patients aged 14 years and older with clinical diagnosis of cystitis or pyelonephritis who were treated at the urological emergency unit or urological outpatient clinic. Patients were divided into three groups: 1- simple cystitis attended to in the emergency unit; 2- simple cystitis attended to in the urological outpatient clinic; 3- pyelonephritis attended to in the emergency unit. Results of demographic data, such as age, history of recurrent UTI, diabetes mellitus (DM) and comorbidities, and those of the causative pathogens and their susceptibility patterns were analyzed and compared. **RESULTS:** The mean age for groups 1, 2 and 3 was 43.2, 55.0 and 36.0 years, respectively. Recurrent UTI was present in 36.0%, 76.1% and 26.5% of patients in groups 1, 2 and 3, respectively. DM was present in 8.5%, 22.7% and 2.2% of patients in group 1, 2 and 3, respectively. *Escherichia coli* (*E. coli*) was responsible for 75.1% of all UTIs and 87.3% of pyelonephritis. *Staphylococcus saprophyticus* was the second most common agent (6.7%), mainly in group 1 (10.0%), while *Enterococcus faecalis* was the second most common agent in diabetic patients (15.6%). General susceptibility rates to amoxicillin/clavulanate (A/C), ampicillin, ciprofloxacin, levofloxacin, nitrofurantoin, norfloxacin and sulfamethoxazole/trimethoprim (SMT) were 85.8%, 46.5%, 82.0%, 83.3%, 88.3%, 83.3% and 65.7%, respectively. For pyelonephritis, the general susceptibility rates to cephalothin, cefepime, ceftriaxone, ciprofloxacin and gentamicin were 67.0%, 95.5%, 94.3%, 81.8% and 98.0%, respectively. Analysis of the *E. coli* isolates showed that more than 90% of the strains were susceptible to A/C (96.5%) and nitrofurantoin (98.8%). There was a decrease in the susceptibility rates to all antimicrobials in patients with recurrent UTI, except for amikacin, gentamicin and nitrofurantoin. In cases of recurrent UTI by *E. coli*, susceptibility rates for oral nitrofurantoin and A/C were above 90%. In a comparison of patients below 50 years and those aged 50 and older diagnosed with *E. coli* UTI, only A/C and nitrofurantoin maintained susceptibility rates above 95% for all ages. Comparison between diabetic and non-diabetic patients showed a significant decrease in susceptibility rates for ciprofloxacin (84.8% x 65.1%), gentamicin (97.4% x 81.0%), levofloxacin (85.4% x 66.7%), nalidixic acid (80.5% x 61.5%) and SMT (66.0% x 50%), respectively. A similar susceptibility rate of *E. coli* was found in diabetic patients;

however, A/C and nitrofurantoin maintained susceptibility rates above 95% in this situation. A multivariate analysis identified an increased odds of resistance to ciprofloxacin, levofloxacin and nalidixic acid (OR=4.72, 5.27 and 3.62, respectively) in the presence of recurrent UTI, while there was an increased probability for resistance to gentamicin (OR=5.38) in the presence of DM. CONCLUSIONS: Pyelonephritis was more common in young women than cystitis. *E. coli* was the main agent for uncomplicated UTI, particularly for pyelonephritis. Nitrofurantoin maintained *in vitro* susceptibility rates above 90% in many situations, such as *E. coli* infections, recurrent infections, women older than 50 years and diabetic patients. A/C maintained susceptibility rates above 90 % in some situations, such as recurring UTI caused by *E. coli*, women aged 50 years or older and diabetic patients. Ceftriaxone had a sufficient *in vitro* susceptibility profile to be indicated for empirical treatment of pyelonephritis. Recurrent UTI increased the odds of resistance to ciprofloxacin, levofloxacin and nalidixic acid, while DM increased the chance of resistance to gentamicin.

Keywords: Urinary tract infections; Women; Cystitis; Pyelonephritis; Bacteriuria; Microbial Sensitivity Tests.

1 INTRODUÇÃO

A infecção não complicada do trato urinário feminino é definida como aquela que ocorre em pacientes com trato gênito-urinário anatomicamente e funcionalmente normal, e na ausência de: doenças renais relevantes; comorbidades que favoreçam pior evolução; gestação; e manipulação prévia do trato urinário¹⁻⁶. A infecção do trato urinário (ITU) inferior é uma das principais causas de infecção bacteriana em mulheres^{1, 7}. Nos Estados Unidos, ela é responsável por pelo menos sete milhões de consultas e um milhão de internações por ano, com gastos totais superando um bilhão de dólares^{2, 7}.

As infecções do trato urinário em mulheres são bastante prevalentes. Estima-se que 10,8% das mulheres apresentam ITU anualmente⁸ e ao menos 60% das mulheres têm pelo menos um episódio de ITU durante a vida⁸, sendo que 44% apresentam recorrência da infecção no primeiro ano após o primeiro episódio^{4, 9}.

As infecções urinárias surgem, em geral, após colonização bacteriana da vagina e região peri-uretral, com substituição dos lactobacilos responsáveis pela manutenção do meio ácido vaginal¹. Após a colonização, há uma ascensão bacteriana pela uretra, provocando colonização da bexiga e eventualmente ascensão renal^{4, 6}.

As bactérias que causam infecções urinárias são provenientes principalmente da flora intestinal e vaginal^{1, 4, 10}. A bactéria responsável pela maioria dos casos de ITU, em 70 a 85% das vezes, é *Escherichia coli* (*E. coli*), seguindo por *Staphylococcus saprophyticus* (*S. saprophyticus*)^{4, 11-13}. *E. coli* é uma bactéria Gram negativa pertencente ao gênero Enterobacteriaceae, sendo a bactéria aeróbia facultativa mais frequente do trato intestinal^{4, 10, 13}. Já *S. saprophyticus* é uma bactéria Gram positiva que coloniza geralmente o reto, sendo responsável por 2 a 10% dos casos de infecção urinária^{4, 13}. Em geral,

também é mais comum em mulheres jovens, podendo sua frequência apresentar distribuição sazonal⁴.

As infecções urinárias podem ser classificadas de acordo com os sintomas clínicos e laboratoriais, assim como de acordo com os achados microbiológicos e epidemiológicos. Ela pode ser classificada de acordo com o nível anatômico (uretrite, cistite e pielonefrite)^{4, 6, 13} ou pelo grau de severidade (não complicada ou simples, complicada e sepse)¹⁴. Tais categorizações, apesar de comumente utilizadas, não são validadas e servem como guia prático para tratamento clínico ou para comparação de estudos¹⁴.

Desta forma, a apresentação clínica da ITU baixa ou cistite aguda não complicada ocorre através de sintomas como disúria, polaciúria, urgência e frequência; dor suprapúbica, urina com odor forte e aspecto turvo, hematúria e lombalgia podem estar presentes^{10, 13, 15}. A confirmação diagnóstica se dá pelo isolamento do patógeno em cultura de urina. Tradicionalmente, considerava-se infecção aguda a identificação de ao menos 100.000 unidades formadoras de colônia por mililitro (UFC/mL) do patógeno⁴. Sabe-se, porém, que 30 a 50% das mulheres sintomáticas apresentam contagem de colônias entre 1.000 a 100.000 UFC/mL⁴. O consenso atual é que a presença de sintomas clínicos associada ao achado de ao menos 1.000 UFC/mL na urocultura é suficiente para confirmação diagnóstica de ITU baixa^{4, 6, 13, 14}. Piúria pode acompanhar o quadro clínico, assim como hematúria, porém sua ausência não exclui o diagnóstico³.

A pielonefrite simples não complicada consiste na infecção da pelve ou parênquima renal, em geral decorrente de ascensão bacteriana pelo ureter, da bexiga ao rim^{4, 10, 13, 16}. Em 1997, estimou-se que a pielonefrite aguda foi responsável por 200.000 hospitalizações anuais nos Estados Unidos e aproximadamente 11 hospitalizações a cada 10.000 mulheres no Canadá¹⁷. A incidência de pielonefrite aguda é maior em mulheres jovens, seguida de crianças abaixo de quatro anos e idosas¹⁸. A apresentação clínica habitual da pielonefrite não complicada é através de febre, dor lombar, calafrios, náuseas e vômitos, associados ou não a sintomas de cistite já citados, e na ausência de anormalidades urológicas ou doenças sistêmicas relevantes^{4, 14, 16}. A

confirmação diagnóstica é realizada através da coleta de cultura de urina e identificação de ao menos 10.000 UFC/mL do patógeno^{4, 14}. Em casos de pielonefrite, recomenda-se a coleta de exames séricos como hemograma completo, uréia, creatinina, proteína C reativa e em casos de septicemia, hemocultura⁴. Além disso, recomenda-se realizar exame de imagem como ultrassonografia ou preferencialmente tomografia computadorizada^{4, 16}. Em casos cuja apresentação clínica é leve ou moderada, com boa resposta clínica ao tratamento inicial, não é obrigatório realizar exames de imagem^{4, 16}.

As infecções urinárias não complicadas também podem ser classificadas como de repetição, ou seja, quando após seu tratamento, há um novo episódio de infecção¹⁰. Em geral, ITU de repetição pode ser definida como a presença de dois ou mais episódios de ITU no período de seis meses ou três ou mais episódios no período de 12 meses^{13, 19}. Após um primeiro episódio de ITU em mulheres jovens, 26,6% das pacientes podem voltar a ter uma nova infecção no período de seis meses, e 2,7% das pacientes, dois episódios²⁰. Em um ano, a frequência de uma nova infecção pode ser até 44,1%⁹. Vários fatores podem favorecer as infecções urinárias de repetição tais como: fatores anatômicos, como distância da uretra ao ânus < 4.5 cm²¹; hábitos sexuais²²; ITU inicial por *E. coli*²²; e menopausa²³.

Sabe-se que a urocultura, apesar de importante, pode ser dispensada, principalmente nos casos de ITU não complicada baixa, ou seja, sem indícios de febre ou pielonefrite, e em pacientes de baixo risco, não portadoras de diabetes mellitus, doenças urológicas prévias, imunodepressão ou gestantes²⁴⁻²⁷. Na Europa e nos Estados Unidos existem guias de recomendação terapêutica para orientar o melhor tratamento disponível, de acordo com a flora local e o padrão de sensibilidade^{14, 28}; desta forma, nos casos de cistite não complicada, a coleta de cultura de urina é dispensável. A necessidade de se conhecer e atualizar regularmente a flora local e padrões de sensibilidade foi ressaltado por Masterton²⁹, em 2008, sendo de grande importância, pois fornece informações que orientam a prática clínica, minimizando terapia empírica inapropriada. O conhecimento da flora local e seu padrão de sensibilidade pode evitar o uso incorreto de antimicrobianos, evitando a

pressão seletiva e aumento de resistência³⁰, além do potencial de racionalizar recursos financeiros, como demonstrado por Kahan *et al.*³¹, em 2004.

As infecções do trato urinário complicadas são aquelas que ocorrem em pacientes com anormalidades anatômicas do trato urinário, ou com comorbidades médicas ou cirúrgicas significativas²⁷. Dentre os fatores que tornam uma ITU complicada podemos destacar condições clínicas como diabetes mellitus (DM), imunodepressão, insuficiência renal, litíase e obstruções do trato urinário²⁷. Nestas condições, a urocultura é mandatória, diferentemente das infecções urinárias não complicadas. Alguns autores consideram que a presença de DM controlada e sem complicações de longo prazo não caracteriza a ITU como complicada^{4, 32}, porém a necessidade de se realizar cultura de urina nestes casos se mantém.

Em tempos de aumento de resistência bacteriana crescente, a análise periódica do perfil bacteriológico e antimicrobiano das infecções urinárias permite elaborar protocolos para racionalizar o diagnóstico e tratamento, auxiliando a preservar a eficiência dos antimicrobianos, com impactos tanto no padrão de resistência bacteriana quanto no aspecto financeiro^{2, 11, 31, 33}. Apesar de estudos avaliando tais parâmetros serem realizados regularmente em países desenvolvidos³⁴⁻⁴², existem poucos estudos semelhantes e recentes em nosso meio^{43, 44}.

1.1 Objetivos

O objetivo deste estudo é analisar a flora bacteriana das infecções urinárias não complicadas (cistite e pielonefrite), assim como seu perfil de sensibilidade antimicrobiana, em mulheres atendidas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), durante determinado período. Através desta análise, poderemos também avaliar eventuais populações específicas e seus respectivos perfis bacteriológico e de sensibilidade aos antimicrobianos, com potencial auxílio na terapêutica.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Alguns estudos para avaliar a flora bacteriana e o padrão de sensibilidade das infecções urinárias baixas não complicadas (cistite) são rotineiramente publicados nos países desenvolvidos.

Karlowsky *et al.*³⁴, em 2001, analisaram o padrão de sensibilidade nos EUA (Estados Unidos da América), entre outubro a dezembro de 1999, das bactérias *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) e *S. saprophyticus* aos antimicrobianos: cefalotina; ciprofloxacina; nitrofurantoína; e SMT. O estudo analisou 5.739 culturas de urina em mulheres, coletadas tanto de jato médio quanto por meio de cateterismo ou cistoscopia, em ao menos 9,8% das pacientes; 13,0% das pacientes tinham 17 anos ou menos. O padrão de sensibilidade geral a cefalotina, ciprofloxacina, nitrofurantoína e SMT foi de 79,9%, 97,2%, 78,7% e 86,5%, respectivamente. Para *E. coli*, a sensibilidade aos mesmos antimicrobianos foi de 71,0%, 98,3%, 99,1% e 83,2%, respectivamente. Para *K. pneumoniae*, a sensibilidade aos mesmos antimicrobianos foi de 92,3%, 98,2%, 61,9% e 92,2%, respectivamente. No caso de *P. mirabilis*, a sensibilidade aos mesmos antimicrobianos foi de 92,5%, 90,5%, 0,5% e 87,9%, respectivamente. Já para *S. saprophyticus*, a sensibilidade aos mesmos antimicrobianos foi de 98,5%, 99,6%, 100,0% e 97,0%, respectivamente.

Em 2003, Kahlmeter³⁵ publicou estudo multicêntrico europeu e canadense, intitulado como ECO SENS, que envolveu 17 países, com intuito de identificar a flora bacteriana e o padrão de resistência em pacientes com ITU não complicada. Foram incluídas no estudo 4.734 mulheres entre janeiro de 1999 e dezembro de 2000 com sintomas de ITU não complicada baixa. Destas, 3.278 (69,2%) mulheres tiveram cultura de urina com crescimento bacteriano; *E. coli* foi a bactéria mais comum, com 77,0% dos casos, seguida de *P. mirabilis*. Identificou-se também que *P. mirabilis* foi mais comum em pacientes idosas (> 50 anos), enquanto que *S. saprophyticus* foi mais comum

em pacientes jovens ($p < 0,001$). Os padrões de resistência à *E. coli* aos antimicrobianos ácido nalidíxico, ampicilina, amoxicilina/ácido clavulânico (AAC), ciprofloxacina, gentamicina, nitrofurantoína e sulfametoxazol/trimetoprima (SMT) foram 5,4%, 29,8%, 3,4%, 2,3%, 1,0%, 1,2% e 14,1%, respectivamente. Fosfomicina e mecilinam apresentaram resistência à *E. coli* de 0,7% e 1,2%, respectivamente. Houve diferença de padrão de resistência entre os vários países, principalmente em relação à ciprofloxacina, maior em países ibéricos que países do Norte europeu, porém sem realização de testes estatísticos para comprovação.

Em 2012, Kahlmeter e Poulsen³⁹ publicaram uma atualização do estudo ECO SENS de 2003, porém com a participação de cinco países. Neste novo estudo, entre junho de 2007 e novembro de 2008, 1.697 mulheres com sintomas de ITU não complicada baixa foram avaliadas e a cultura de urina apresentou crescimento bacteriano em 1.224 pacientes (72,1%). Ao analisar os dados de resistência à *E. coli*, identificou-se aumento significativo de resistência ao ácido nalidíxico, de 4,3% para 10,2% ($p < 0,001$), à ciprofloxacina (de 1,1% para 3,9%; $p < 0,005$) e SMT (de 12,3% para 16,1%; $p < 0,05$). A ampicilina apresentou aumento de resistência de 26,1% para 28,0%, AAC de 3,9% para 4,5% e gentamicina de 0,7% para 1,3%, sem significância estatística; nitrofurantoína apresentou queda de resistência entre uma avaliação e outra, de 1,4% para 0,3%. Fosfomicina apresentou resistência à *E. coli* de 0,4% para 1,2%, enquanto que para mecilinam foi de 1,6% para 0,9%.

Farrell *et al.*³⁶, em 2003, publicaram estudo que avaliou a flora bacteriana e o padrão de antibiograma no Reino Unido de 1.291 culturas de urina de pacientes com ITU, comunitária ou nosocomial, tanto em mulheres quanto homens, nos anos de 1999 a 2000. Os pacientes foram divididos em quatro grupos: ITU comunitária em pacientes com idade < 65 anos; ITU hospitalar; pielonefrite; e ITU comunitária em pacientes com idade > 65 anos. *E. coli* foi a principal bactéria encontrada nos grupos, com frequência de 77,3%, 56,3%, 68,5%, e 66,6%, respectivamente. O padrão de sensibilidade de *E. coli* aos antimicrobianos ácido nalidíxico, AAC, ciprofloxacina, gentamicina e nitrofurantoína foi de 94,7%, 78,8%, 97,7%, 98,8% e 96,3%, respectivamente.

O padrão de sensibilidade à *E. faecalis* aos antimicrobianos AAC e nitrofurantoína foi de 100,0%. Para *K. pneumoniae*, a sensibilidade aos antimicrobianos ácido nalidíxico, AAC, ciprofloxacina, gentamicina e nitrofurantoína foi de 81,7%, 84,5%, 87,1%, 91,6% e 15,5%, respectivamente. No caso de *P. mirabilis*, a sensibilidade aos mesmos antimicrobianos foi de 83,9%, 96,8%, 87,1%, 100,0% e 0,0%, respectivamente. Desta forma, destacaram-se como antimicrobianos orais a ciprofloxacina, com sensibilidade variando de 87,1% a 97,7%, a todas as espécies bacterianas, e a nitrofurantoína, com sensibilidade de 96,3% a 100,0%, porém somente à *E. coli* e *E. faecalis*.

O estudo NAUTICA³⁷, realizado nos Estados Unidos e Canadá e publicado em 2005, avaliou a flora bacteriana e o padrão de resistência de pacientes de ambos os sexos e de todas as faixas etárias entre abril de 2003 a junho de 2004. Após análise de 1.990 culturas de urina, sendo que 79,5% das amostras eram de mulheres, identificou-se frequência global de *E. coli* de 57,5%, seguida de *K. pneumoniae* (12,4%) e *Enterococcus* spp (6,6%). A resistência bacteriana global à ampicilina, ciprofloxacina, levofloxacina, nitrofurantoína e SMT foi de 45,9%, 9,7%, 8,1%, 14,3% e 20,4%, respectivamente. Em 2006, o mesmo grupo de estudo⁴⁵ analisou somente os resultados das 1.142 amostras de *E. coli*; destas, 79,4% eram de mulheres. A resistência à ampicilina, ciprofloxacina, levofloxacina, nitrofurantoína e SMT foi de 37,7%, 5,5%, 5,1%, 1,1% e 21,3%, respectivamente. Comparando os centros americanos e canadenses, houve menor resistência significativa a todos antibióticos no Canadá. Algumas regiões americanas apresentaram resistência às fluoroquinolonas de 20,3%, enquanto que nos centros canadenses, não se encontrou resistência à nitrofurantoína. Apesar dos resultados, é necessário considerar que: não havia informação clínica dos pacientes, ou seja, se os pacientes apresentavam cistite, pielonefrite ou bacteriúria assintomática; e a análise incluiu homens, mulheres e crianças.

Em 2008, Naber *et al.*³⁸ publicaram outro estudo (ARESC) avaliando a flora bacteriana e o padrão de resistência de mulheres com sintomas de ITU baixa não complicada. No período de setembro de 2003 a junho de 2006, 4.400

mulheres foram incluídas no estudo, que envolveu nove países europeus e o Brasil. Destas pacientes iniciais, 4.264 pacientes foram consideradas para análise, sendo que 3.181 pacientes apresentaram cultura de urina com crescimento bacteriano. A frequência média de *E. coli* foi de 76,7%, seguida de *E. faecalis* (4,0%) e *S. saprophyticus* (3,58%). A proporção de *E. coli* foi significativamente menor em pacientes com ITU de repetição, mulheres jovens, grávidas e diabéticas. Já mulheres jovens apresentaram proporção maior de *S. saprophyticus*. O padrão geral de sensibilidade ao ácido nalidíxico, ampicilina, AAC, ciprofloxacina e nitrofurantoína foi de 81,3%, 42,5%, 82,1%, 90,3% e 87,0%, respectivamente. Fosfomicina e mecilinam tiveram sensibilidade de 96,4% e 95,9%, respectivamente.

Em 2009, o grupo ARESC⁴⁶ publicou outro estudo utilizando a mesma base de dados. Ao analisarem a sensibilidade à *E. coli* para ácido nalidíxico, ampicilina, AAC, ciprofloxacina, fosfomicina, mecilinam, nitrofurantoína e SMT identificaram os seguintes resultados: 81,4%, 45,1%, 82,5%, 91,7%, 98,1%, 95,8%, 95,2% e 70,6%, respectivamente. Outra análise realizada foi uma comparação do padrão de sensibilidade à *E. coli* nos casos sem e com antecedente de ITU de repetição. Dos antibióticos testados, somente ciprofloxacina apresentou queda na sensibilidade, de 92,8% a 83,0%, respectivamente ($p < 0,001$). Já AAC (82,6% x 81,8%, respectivamente), fosfomicina (98,0% x 99,2%, respectivamente), mecilinam (95,6% x 97,2%, respectivamente) e nitrofurantoína (95,3% x 94,9%, respectivamente) não apresentaram diferença significativa nesta situação. Realizou-se também uma avaliação do padrão de sensibilidade à *K. pneumoniae*; neste caso, AAC e ciprofloxacina apresentaram sensibilidade > 90%; fosfomicina e mecilinam, 88%; ácido nalidíxico e SMT apresentaram sensibilidade ao redor de 80%, enquanto que nitrofurantoína apresentou sensibilidade de 18,0%. No caso de *P. mirabilis*, ciprofloxacina, fosfomicina e mecilinam apresentaram sensibilidade > 85%; ácido nalidíxico, ampicilina e SMT apresentaram sensibilidade < 80%, enquanto nitrofurantoína não apresentou atividade contra esta bactéria. A análise de sensibilidade de *S. saprophyticus* foi prejudicada devido à ausência de valores estabelecidos de concentração inibitória mínima.

Em 2013, o Comitê Japonês de Vigilância realizou um estudo multicêntrico no país⁴¹ para avaliar o padrão de sensibilidade da *E. coli* e *S. saprophyticus* em pacientes com diagnóstico clínico de ITU baixa não complicada. Entre abril de 2009 a novembro de 2010, foram analisadas 461 amostras de urina, sendo identificada bactéria em 387 delas. Em 77,8% dos casos, a bactéria isolada foi *E. coli*, seguida de 5,2% de *S. saprophyticus* e 3,4% de *K. pneumoniae*. Identificou-se também que *S. saprophyticus* foi mais comum em mulheres pré-menopausa. Em relação à *E. coli*, identificou-se que a sensibilidade à ampicilina, AAC, ciprofloxacina, fosfomicina e SMT foi de 70,0%, 92,5%, 87,5%, 100,0% e 87,5%, respectivamente. Quando as cepas de *E. coli* eram produtoras de betalactamase de espectro estendido (ESBL), a sensibilidade da AAC diminuiu para 85,0%, da ciprofloxacina diminuiu para 30,0%, da SMT para 57,5%, porém fosfomicina se manteve em 100,0%. Ao analisar o padrão de sensibilidade dos antimicrobianos ao *S. saprophyticus*, identificou-se que ampicilina, AAC, ciprofloxacina, fosfomicina e SMT apresentaram sensibilidade de 70,0%, 92,5%, 100,0%, 65,0% e 100,0%, respectivamente.

No Brasil, dois estudos que avaliaram a flora bacteriana e o padrão de resistência foram publicados. Ambos analisaram ITU em pacientes de ambos os sexos e em todas as faixas etárias. Em 2006, Moreira Jr. *et al.*⁴³ realizaram um estudo em Salvador analisando a flora bacteriana e o padrão de resistência de 581 pacientes com ITU por *E. coli* atendidos em dois hospitais diferentes (público e privado) entre julho de 2001 a setembro de 2002. Dos 581 pacientes, 544 pacientes apresentavam dados disponíveis, sendo que destes, 404 eram mulheres. Nestas pacientes, o padrão de resistência ao ácido nalidíxico, ampicilina, cefalotina, cloranfenicol, ciprofloxacina, gentamicina, nitrofurantoína, norfloxacina e SMT foi de 14,0%, 51,2%, 11,2%, 23,1%, 11,3%, 1,7%, 2,0%, 12,5% e 43,2%, respectivamente. Encontrou-se também diferença de resistência à cefalotina e SMT quando se compararam hospitais público e privado (19,3% x 6,5% e 50,0% x 39,2%, respectivamente).

Outro estudo brasileiro a respeito da flora e padrão de sensibilidade foi publicado em 2007 por Kiffer *et al.*⁴⁴. Este estudo analisou os resultados de

37.261 culturas de urina realizadas em laboratório privado de São Paulo entre janeiro de 2000 a dezembro de 2003. As amostras eram de homens (11,2%) e mulheres (88,8%); das amostras femininas, 59,2% eram de pacientes com idade ≥ 13 anos e < 60 anos. Nesta faixa etária, a bactéria mais frequente foi *E. coli* (80,1%), seguida de *K. pneumoniae* (5,9%) e *P. mirabilis* (4,3%); a frequência de *S. saprophyticus* foi de 2,9%. O antibiograma foi realizado em 31.716 amostras; para *E. coli*, o padrão de resistência aos antimicrobianos ácido nalidíxico, ampicilina, cefalotina, ceftriaxone, ciprofloxacina, gentamicina, nitrofurantoína, norfloxacina e SMT foi de 15,5%, 43,4%, 13,9%, 0,3%, 11,9%, 3,0%, 2,9%, 12,0% e 33,7%, respectivamente. Para *K. pneumoniae*, o padrão de resistência aos antimicrobianos citados foi de 15,2%, 100,0%, 7,6%, 1,7%, 6,0%, 3,3%, 21,2%, 8,9% e 17,7%, respectivamente. Para *P. mirabilis*, o padrão de resistência aos mesmos antimicrobianos foi de 8,9%, 18,9%, 3,1%, 0,4%, 4,2%, 2,3%, 100,0%, 4,0% e 21,5%. Os pacientes com idade ≥ 60 anos e *E. coli* na cultura de urina, apresentaram resistência a ciprofloxacina (24,3%), nitrofurantoína (5,9%) e norfloxacina (24,4%) maior que nas outras faixas etárias ($p < 0,05$). É importante ressaltar que este estudo avaliou os resultados de culturas de urina, independente do quadro clínico dos pacientes, assim como do histórico urológico destes pacientes, como uso prévio de sondas e cateteres urinários ou cirurgias urológicas recentes.

Apesar dos estudos representarem diversos centros, muitos geograficamente e culturalmente distantes, podemos observar uma predominância de *E. coli* como agente etiológico principal das infecções urinárias, seguida de *S. saprophyticus* em pacientes jovens³⁵⁻³⁸. Em geral, a AAC, a fosfomicina, o mecilinam, a nitrofurantoína e, em alguns casos, a ciprofloxacina destacam-se por ainda preservarem sensibilidade geral superior a 90%, sendo antimicrobianos de escolha nestas comunidades^{28, 34-45}. Duas tabelas com os principais achados dos estudos citados anteriormente encontram-se na seção Anexos (A e B).

Em relação à flora bacteriana e padrão de sensibilidade de ITU alta não complicada (pielonefrite), apesar das recomendações dos guias de tratamento, não existem estudos recentes na literatura monitorando sua validade atual.

Alguns autores sugerem até extrapolar resultados dos estudos sobre a flora e sensibilidade de cistite para orientar o tratamento de pielonefrite⁵. Em 2007, Czaja *et al.*¹⁸ publicaram um estudo retrospectivo onde foram analisados dados de pacientes com diagnóstico de pielonefrite aguda entre janeiro de 1997 a dezembro de 2001. Identificou-se 2.408 pacientes (87% mulheres) com confirmação etiológica em cultura de urina, tratados sem necessidade de internação, e 828 pacientes que necessitaram internação (79% mulheres), sendo que 331 apresentaram confirmação com cultura de urina. Entre as mulheres, a frequência de *E. coli* foi de 81,6% e 84,5% em pacientes sem e com necessidade de internação, respectivamente, seguida de *S. saprophyticus* (2,8%) e *Klebsiella* spp (2,6%) nas pacientes sem necessidade de internação e *Klebsiella* spp (3,4%) e *Proteus* spp (1,9%) nas pacientes internadas. O padrão de sensibilidade encontrava-se disponível em 89% das pacientes tratadas sem internação e 92% das internadas. O padrão de resistência geral anual para cefalotina variou de 32,0% a 52,0% nos cinco anos de análise; para ciprofloxacina, variou de 1,2% a 3,4%; para gentamicina, variou de 0,6% a 1,3%; para nitrofurantoína, variou de 3,1% a 6,0%; e para SMT, variou de 13,0% a 25,0%. É necessário ressaltar que estes dados incluem resultados de pacientes de ambos os sexos e crianças, assim como não foi possível identificar outras comorbidades e fatores de complicação.

3 MÉTODOS

Neste estudo, foram analisados os dados clínicos e laboratoriais de pacientes que procuraram tratamento médico no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo no período de janeiro/2007 a dezembro/2012 com diagnóstico clínico de cistite e pielonefrite não complicadas. As pacientes foram atendidas em caráter de urgência médica no Pronto-Socorro do HCFMUSP ou em consulta eletiva no Ambulatório da Urologia do HCFMUSP. Este estudo obteve aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo sob o número 0367/11 em 22/06/2011 (Apêndice 1).

3.1 Critérios de inclusão

Através de análise retrospectiva, foram inicialmente avaliadas todas pacientes do sexo feminino que deram entrada no Pronto-Socorro de Urologia do HCFMUSP no período citado e que foram incluídas no sistema de prontuário eletrônico da Urologia, perfazendo um total de 2.949 pacientes; pacientes atendidas em outras Clínicas ou cujos dados não foram inseridos no sistema de prontuário eletrônico da Urologia não foram incluídas neste estudo. Das pacientes iniciais, procuramos identificar aquelas cujo diagnóstico clínico e laboratorial fosse compatível com ITU não complicada: cistite simples; e pielonefrite simples. Cistite simples foi definida clinicamente como a associação de um ou mais sintomas de disúria, polaciúria, frequência miccional, hematúria, dor suprapúbica ou lombalgia, na ausência de febre. A confirmação diagnóstica ocorreu através de coleta de cultura de urina de jato médio e antibiograma. As pacientes com cistite simples foram tratadas clinicamente em regime domiciliar sem necessidade de internação, conforme revisão de

prontuário. Pielonefrite foi definida como a presença de lombalgia, associada à febre, calafrios, náuseas e vômitos, acompanhada ou não de taquicardia ou hipotensão, e eventualmente precedida ou associada à disúria, polaciúria, frequência miccional, hematúria ou dor suprapúbica. Todos os casos de pielonefrite foram confirmados através de cultura de urina de jato médio e realização de antibiograma. As pacientes com pielonefrite foram tratadas clinicamente no Pronto-Socorro de Urologia do HCFMUSP através de antibioticoterapia intravenosa inicial, sem necessidade de internação em unidade de terapia intensiva. Todas as pacientes apresentaram melhora clínica após o início do tratamento, sem necessidade de intervenção cirúrgica. Após este período inicial, foram orientadas a manter o tratamento em nível domiciliar ou ambulatorial, sem necessidade de reinternação.

As pacientes atendidas no ambulatório em caráter eletivo foram avaliadas retrospectivamente e incluídas no estudo. Estas pacientes já acompanhavam ou foram encaminhadas ao Ambulatório de Urologia com diagnóstico clínico prévio de ITU, com ou sem antecedente de pielonefrite. A cistite simples foi definida clinicamente como a associação de um ou mais sintomas de disúria, polaciúria, frequência miccional, hematúria, dor suprapúbica ou lombalgia, na ausência de febre. Um total de 160 pacientes com tais sintomas clínicos foram incluídos para análise. A confirmação diagnóstica ocorreu através de coleta de cultura de urina de jato médio com realização de antibiograma.

As pacientes incluídas neste estudo apresentavam idade a partir de 14 anos, que corresponde à idade de transição entre as fases inicial e final da adolescência, de acordo com o Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF)⁴⁷, sem limite superior de idade, desde que não apresentassem os fatores de exclusão, especificados a seguir.

Durante o período do estudo, as pacientes que apresentaram novo episódio de cistite ou pielonefrite simples, confirmada clínica e laboratorialmente, e ao menos dois meses após o episódio anterior, foram novamente incluídas na análise e os dados da nova ITU foram adicionados

como outro episódio clínico. Estudos semelhantes utilizaram ao menos 15 dias de intervalo entre um episódio e outro^{19, 36, 38, 44}.

3.2 Critérios de Exclusão

Foram considerados critérios clínicos de exclusão: idade inferior a 14 anos; litíase renal acima de cinco milímetros ou qualquer litíase ureteral ou vesical; pós-operatório de cirurgia urológica (até 60 dias após cirurgia); hospitalização até 30 dias antes do episódio de ITU; presença de sonda vesical de demora ou presença de cateter duplo J; presença de derivações urinárias; transplante renal; malformação urológica congênita cuja correção não atingiu a cura; e gestação. Foram excluídas da análise também as pacientes que, apesar de apresentarem sintomas clínicos de cistite ou pielonefrite, ou não tiveram a coleta de cultura de urina de jato médio ou a mesma não apresentou crescimento bacteriano. Não existe um limite bem estabelecido quanto ao tamanho de cálculo renal que deva ser tratado, mesmo em pacientes assintomáticas⁴⁸. A litíase renal pode ser classificada de diversas maneiras e uma delas é de acordo com seu tamanho⁴⁸; esta classificação foi utilizada neste estudo e o limite até cinco milímetros foi escolhido com o intuito de minimizar uma possível influência da litíase sobre a ITU.

3.3 Metodologia

Deste modo, foram formados três grupos para análise clínico-laboratorial: o primeiro grupo de pacientes com diagnóstico de cistite simples, atendidas no Pronto-Socorro de Urologia do HCFMUSP (grupo 1); um segundo grupo de pacientes com histórico de cistite, atendidas no Ambulatório da Urologia do HCFMUSP (grupo 2); e um terceiro grupo de pacientes com

diagnóstico de pielonefrite simples, também atendidas no Pronto-Socorro de Urologia do HCFMUSP (grupo 3).

Em relação às pacientes atendidas no Pronto-Socorro de Urologia do HCFMUSP, foram pesquisados retrospectivamente os antecedentes pessoais de ITU de repetição nos últimos seis meses, referida pela paciente, além de doenças crônicas pré-existentes em tratamento medicamentoso. Foi considerada presença de ITU de repetição qualquer infecção referida nos seis meses anteriores ao episódio atual^{13, 19}, perfazendo assim dois episódios em seis meses. O antecedente de DM foi avaliado e sua presença foi considerada como histórico positivo, independente do tipo e grau de controle. Os hábitos e frequência sexual não foram avaliados. Devido ao caráter retrospectivo, as pacientes cujas informações sobre DM, ITU de repetição e outras doenças crônicas não estavam claramente descritas como presentes ou ausentes no prontuário médico tiveram seus dados desconsiderados no momento das análises específicas. As outras comorbidades, com exceção da DM, foram avaliadas e consideradas em conjunto como presente ou ausente para fins de análise estatística.

Em todas as pacientes atendidas no Ambulatório da Urologia do HCFMUSP também foram avaliados os dados de antecedentes pessoais tais como o tratamento prévio de cistite nos últimos seis meses, a presença de doenças crônicas pré-existentes, além dos antecedentes cirúrgicos. Os mesmos critérios utilizados no grupo anterior para definir ITU de repetição, avaliação de DM e comorbidades foram utilizados neste grupo. As informações referentes à presença ou não de DM, ITU de repetição e comorbidades encontravam-se completas neste grupo.

A ITU de repetição, em todas as pacientes avaliadas, ocorreu por re-infecção e não por persistência bacteriana, uma vez que esta situação está associada a uma fonte bacteriana no trato genito-urinário^{10, 19}, que foi excluída na avaliação clínico-laboratorial retrospectiva.

O Laboratório de Microbiologia da Divisão de Laboratório Central do HCFMUSP possui acreditação do Colégio Americano de Patologia (CAP),

sendo que as amostras foram processadas conforme as orientações do CAP e da *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI)⁴⁹. O exame de cultura de urina de jato médio foi realizado de acordo com o método padrão estabelecido na Instituição: após realizar assepsia genital com sabão neutro, as pacientes foram orientadas a urinar em recipiente estéril (primeira urina da manhã ou após duas horas de retenção urinária, sempre que possível), desprezando o primeiro jato e coletando a urina de jato médio. Este material foi então encaminhado em até duas horas em temperatura ambiente ao Laboratório de Microbiologia. Foi realizada a semeadura semiquantitativa em placas de ágar cromogênico e incubada por 24 horas em estufa a 35°C. Após 24 horas, foi realizada a primeira leitura para verificar o crescimento de colônias bacterianas na placa. Em caso de crescimento positivo, foi realizada quantificação de acordo com o morfotipo da colônia. Se negativo, foi realizada incubação por 24 horas adicionais para liberação do resultado. Neste estudo, como todas as pacientes apresentavam sintomas clínicos de ITU, considerou-se significativo o crescimento de ≥ 1.000 UFC/mL para cistites e ≥ 10.000 UFC/mL para pielonefrites¹⁴. O antibiograma foi realizado de acordo com a CLSI⁴⁹ e a interpretação dos pontos de corte realizado de acordo com o documento vigente à época do exame. Os exames realizados até 2010 foram analisados em cartões de antibiograma automatizado VITEK 1® (Biomérieux®, Marcy l'Étoile, França) e a partir de 2010, utilizou-se cartões de antibiograma VITEK 2® (Biomérieux®, Marcy l'Étoile, França). Os resultados fornecidos pelo Laboratório de Microbiologia em relação à ação antimicrobiana dos antibióticos foram "Sensível", "Resistente" ou "Intermediário"; este resultado foi o utilizado na análise. Algumas bactérias (*Staphylococcus saprophyticus* e outros *Staphylococcus* coagulase negativo, *Streptococcus agalactiae* e *Corynebacterium* sp) e leveduras, como *Candida albicans*, não têm o antibiograma realizado rotineiramente e desta forma não tiveram seu padrão de sensibilidade detalhado. Nesta análise, os valores absolutos de concentração inibitória mínima (CIM) não foram considerados. Os antibióticos testados foram: ácido nalidíxico; amicacina; AAC; ampicilina; cefalotina; cefepime; cefotaxime; cefoxitina; ceftazidima; ceftriaxone; ciprofloxacina; gentamicina; levofloxacina; nitrofurantoína; norfloxacina; piperacilina+tazobactam; e SMT. Como houve

mudança nos cartões de antibiograma, assim como devido ao caráter retrospectivo do estudo, nem todos antibióticos foram testados em todos os casos, uma vez que institucionalmente utilizam-se cartões de antibiograma diferentes para pacientes ambulatoriais (grupo 2) e hospitalares (grupo 1 e 3); desta forma, apresentamos, juntamente com o resultado de sensibilidade, o número absoluto de testes realizados. Identificou-se também se a bactéria era produtora ou não de ESBL.

Identificamos inicialmente a flora bacteriana destas pacientes em cada um dos três grupos, assim como o padrão de sensibilidade e resistência de cada patógeno. Realizamos então análises estatísticas comparando os resultados obtidos de flora bacteriana, sensibilidade e resistência, assim como testes de associação de idade, histórico de cistites de repetição, DM e comorbidades em geral. O teste estatístico aplicado para avaliar a existência de associação entre os três grupos, o patógeno, seu padrão de sensibilidade e resistência e as características das pacientes foi qui-quadrado. Quando a amostra foi insuficiente para aplicação do mesmo, o teste exato de Fisher, em caso de duas categorias de comparação, e o teste de razão de verossimilhanças, em caso de mais de duas categorias de comparação, foram utilizados.

Uma análise específica das pacientes que apresentavam *E. coli* como agente etiológico da ITU foi realizada, devido à sua alta frequência. Os testes estatísticos utilizados para avaliar a existência de associação entre os grupos descritos e suas características clínicas e laboratoriais, assim como os critérios para sua utilização, foram os mesmos citados anteriormente.

Em todas as análises estatísticas, o nível de significância adotada foi de $p < 0,05$.

4 RESULTADOS

O Prontuário Eletrônico da Urologia de 2.949 pacientes femininas atendidas no Pronto-Socorro de Urologia do HCFMUSP no período citado foi inicialmente consultado. Deste total, após avaliação dos critérios de inclusão e exclusão, 276 pacientes com diagnóstico de cistite simples foram incluídas no estudo, sendo que cinco pacientes apresentaram dois episódios de cistite simples no período analisado, totalizando 281 culturas de urina para análise. Em relação às pacientes com diagnóstico de pielonefrite simples, 101 foram selecionadas e incluídas neste estudo; uma paciente apresentou dois episódios de pielonefrite no período de estudo, totalizando 102 culturas de urina para análise.

Quanto às pacientes atendidas no Ambulatório da Urologia do HCFMUSP em caráter eletivo com diagnóstico clínico prévio de cistite de repetição, após avaliação inicial de 160 pacientes, 103 pacientes preencheram os critérios de inclusão e exclusão deste estudo; sete pacientes apresentaram, durante o período estudado, novo episódio de cistite simples, totalizando então 110 culturas de urina para análise.

Desta forma, 480 pacientes foram incluídas neste estudo e 493 resultados de cultura de urina foram analisados no período.

4.1 Características clínicas das pacientes que constituem os três grupos

A média de idade das pacientes foi de 44,2 anos, variando de 14 a 96 anos. No grupo 1, a média de idade foi de 43,2 anos, variando de 15 a 92 anos; no grupo 2, foi de 55 anos, variando de 18 a 96 anos; e no grupo 3 foi de 36 anos, variando de 14 a 79 anos.

Os três grupos não foram homogêneos entre si, havendo predominância estatística de idosas, com antecedente de ITU de repetição e presença de DM no grupo 2 ($p<0,001$), conforme tabela 1. Das 276 pacientes do grupo 1, 228 (82,6%) apresentavam dados sobre a presença ou não de ITU de repetição e 213 (77,1%) apresentavam dados sobre a presença ou não de DM. No grupo 2, os dados de ITU de repetição, DM e comorbidades encontravam-se completos. Das 101 pacientes do grupo 3, 83 (82,1%) apresentavam dados sobre a presença ou não de ITU de repetição e 90 (89,1%) apresentavam dados sobre a presença ou não de DM e comorbidades. As comorbidades encontradas foram: hipertensão arterial sistêmica, lúpus eritematoso sistêmico, crioglobulinemia, insuficiência renal não dialítica, dislipidemia, hipotireoidismo, artrite reumatoide, asma/bronquite, depressão, endometriose, insuficiência cardíaca congestiva, cirrose/hipertensão portal, miastenia gravis, síndrome de Sjogren, retocolite ulcerativa, doença de Chron e anemia falciforme.

Tabela 1 – Dados demográficos dos três grupos

Variável	Grupo						Total		p
	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3				
	N	%	N	%	N	%	N	%	
ITU Repetição	82	36,0	83	76,1	22	26,5	187	44,5	<0,001
Faixa etária (anos)									<0,001
< 50	176	62,6	40	36,4	82	81,2	298	60,6	
>= 50	105	37,4	70	63,6	19	18,8	194	39,4	
DM	18	8,5	25	22,7	2	2,2	45	10,9	<0,001
Comorbidade	49	23,0	25	22,7	19	21,1	93	22,5	0,935

Resultado do teste qui-quadrado

4.2 Flora bacteriana dos grupos estudados

4.2.1 Flora bacteriana no grupo 1

A flora bacteriana encontrada no grupo 1 se encontra resumida na tabela 2 e figura 1. Podemos identificar a predominância de *E. coli*, em números absolutos, seguida de *S. saprophyticus*. Agrupamos na sigla “Outros” os patógenos identificados de forma esporádica. Identificamos também 21 resultados de cultura de urina com a presença de dois agentes bacterianos (7,47%).

Tabela 2 – Flora bacteriana do grupo 1

Patógeno	N (%)
<i>Escherichia coli</i>	185 (65,84)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	25 (8,90)
<i>Proteus mirabilis</i>	11 (3,91)
<i>Enterococcus faecalis</i>	8 (2,85)
<i>Streptococcus agalactiae</i> - (grupo b)	8 (2,85)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5 (1,78)
Dois Agentes*	21 (7,47)
Outros**	18 (6,41)

* Flora encontrada: 1- *E. coli* (50%) + *Streptococcus agalactiae*- (grupo b) (50 %); 2- *E. coli* (80%) + *Streptococcus viridans* (20%); 3- *E. faecalis* (50%) + *E. coli* (50%); 4- *E. coli* (50%) + *S. saprophyticus* (50%); 5- *E. coli* (50%) + *E. faecalis* (50%); 6- *Staphylococcus coagulase negativo* (10%) + *Streptococcus bovis* (90%); 7- *P. mirabilis* (90%) + *Staphylococcus coagulase negativo* (10 %); 8- *P. mirabilis* (90 %) + *E. coli* (10 %); 9- *K. pneumoniae* (50 %) + *E. faecalis* (50 %); 10- *E. coli* (90%) + *Staphylococcus coagulase negativo* (10%); 11- *E. coli* (90 %) + *Streptococcus agalactiae* - (grupo B) (10 %); 12- *E. coli* (50%) + *E. faecalis* (50%); 13- *E. coli* (50%) + *Enterobacter cloacae* (50%); 14- *E. coli* (50 %) + *P. mirabilis* (50 %); 15- *E. coli* (20%) + *E. faecalis* (80 %); 16- *Enterococcus sp* (10%) + *S. saprophyticus* (90%); 17- *E. faecalis* (60%) + *Staphylococcus coagulase negativo* (40%); 18- *E. faecalis* (50%) + *Staphylococcus aureus* (50%); 19- *E. faecalis* (50%) + *S. saprophyticus* (50%); 20- *E. faecalis* (20%) + *Streptococcus agalactiae* - (grupo B) (80%); 21- *E. faecalis* (20 %) + *E. coli* (80%).

***Acinetobacter baumannii*, *Candida albicans*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Corynebacterium sp*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, levedura, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulase negativo*.

Gráfico 1 – Flora bacteriana do grupo 1

4.2.2 Flora bacteriana no grupo 2

No grupo 2, podemos identificar a predominância de *E. coli*, seguida de *E. faecalis* e *K. pneumoniae*. Agrupamos na sigla “Outros” os patógenos *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae* e levedura. Identificamos também oito resultados de cultura de urina com a presença de duas bactérias (7,27%), descritas na tabela 3 e figura 2.

Tabela 3 – Flora bacteriana no grupo 2

Patógeno	N (%)
<i>Escherichia coli</i>	78 (70,91)
<i>Enterococcus faecalis</i>	6 (5,45)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6 (5,45)
<i>Proteus mirabilis</i>	3 (2,73)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	2 (1,82)
<i>Streptococcus agalactiae</i> - (grupo B)	2 (1,82)
Dois Agentes*	8 (7,27)
Outros**	5 (4,55)

* Flora encontrada: 1- *E. coli* (80%) + *E. faecalis* (20%); 2- *Klebsiella ornithinolytica* (50%) + *Klebsiella oxytoca* (50%); 3- *K. pneumoniae* (80%) + *E. faecalis* (20%); 4- *E. coli* (50%) + *Streptococcus intermedius* (50%); 5- *E. coli* (50%) + *E. faecalis* (50%); 6- *E. coli* (50%) + *E. faecalis* (50%); 7- *E. faecalis* (60%) + *Pseudomonas aeruginosa* (40%); 8- *E. coli* (20%) + *S. saprophyticus* (80%).

** *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae* e levedura.

Gráfico 2 – Flora bacteriana do grupo 2

4.2.3 Flora bacteriana no grupo 3

A flora bacteriana identificada no grupo 3 encontra-se resumida na tabela 4 e figura 3. Podemos identificar a predominância de *E. coli*, seguida de *K. pneumoniae* e *P. mirabilis*. Identificamos também cinco pacientes cujo resultado de cultura de urina apresentou duas bactérias (4,90%).

Tabela 4 – Flora bacteriana no grupo 3

Patógeno	N(%)
<i>Escherichia coli</i>	85 (83,33)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4 (3,92)
<i>Proteus mirabilis</i>	3 (2,94)
<i>Enterococcus faecalis</i>	2 (1,96)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	2 (1,96)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1 (0,98)
Dois agentes*	5 (4,90)

* Flora encontrada: 1- *E. coli* (50 %) + *Streptococcus agalactiae* - (grupo B) (50 %); 2- *K. pneumoniae* (50%) + *E. coli* (50%); 3- *K. pneumoniae* (50%) + *E. coli* (50%); 4- *Staphylococcus aureus* (50%) + *E. faecalis* (50%); 5- *E. coli* + *Candida albicans*.

Gráfico 3 – Flora bacteriana do grupo 3

4.3 Distribuição das bactérias conforme os grupos estudados

Realizamos então uma análise comparativa da flora bacteriana entre os três grupos. Nesta análise, incluímos o número absoluto de todas as bactérias, considerando individualmente tanto os agentes de mono-infecção quanto de infecção por dois agentes. Identificamos uma predominância estatisticamente significativa de *E. coli* no grupo 3 (87,3%, $p=0,004$) como principal agente etiológico, quando comparado aos grupos 1 e 2 (70,5% e 75,5%, respectivamente). Identificamos também a bactéria *S. saprophyticus* como o segundo agente etiológico mais frequente no grupo 1 (10,0%), com diferença estatística em relação aos achados nos outros grupos (2,7% e 2,0%, respectivamente; $p=0,004$), conforme tabela 5.

Tabela 5 – Agente etiológico nos três grupos

Bactéria	Grupo						Total	p	
	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3				
	N	%	N	%	N	%			
<i>Escherichia coli</i>	198	70,5	83	75,5	89	87,3	370	75,1	0,004
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	2,1	7	6,4	6	5,9	19	3,9	0,074#
<i>Enterococcus faecalis</i>	18	6,4	11	10,0	3	2,9	32	6,5	0,113
<i>Proteus mirabilis</i>	14	5,0	3	2,7	3	2,9	20	4,1	0,472#
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	28	10,0	3	2,7	2	2,0	33	6,7	0,004
<i>Streptococcus agalactiae</i>	11	3,9	2	1,8	0	0,0	13	3,3	0,367*
Outros	26	9.3	8	7.3	4	3.9	38	7.7	0.220

Resultado do teste qui-quadrado; # Resultado do teste da razão de verossimilhanças; *Resultado do teste exato de Fisher

4.4 Análise da sensibilidade aos antimicrobianos nos grupos em geral

O padrão geral de sensibilidade aos antibióticos, independente da flora bacteriana, encontra-se na tabela 6. O padrão geral de sensibilidade à AAC, ampicilina, ciprofloxacina, levofloxacina, nitrofurantoína, norfloxacina e SMT foi de 85,8%, 46,5%, 82,0%, 83,3%, 88,3%, 83,3% e 65,7%, respectivamente. Podemos identificar uma sensibilidade significativamente menor à amicacina no grupo 3. Nota-se também que há uma sensibilidade menor e principalmente intermediária à AAC no grupo 2. Notamos também uma sensibilidade às fluoroquinolonas variando de 83,1% a 84,3% no grupo 1, 79,8% a 83,7% no grupo 2, e de 81,8% a 83,7% no grupo 3. Nitrofurantoína apresentou sensibilidade de 87,2%, 87,6% e 91,2% nos três grupos, respectivamente. SMT apresentou sensibilidade de 66,8%, 61,3% e 67,4% nos três grupos respectivamente. Dentre os antibióticos de uso injetável, a ceftriaxone apresentou padrão de sensibilidade de 94,3% nas pacientes do grupo 3.

Tabela 6 – Padrão geral de sensibilidade aos antibióticos nos três grupos

Antibiótico	Grupo						Total		p
	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3				
	N	%	N	%	N	%	N	%	
ACIDO NALIDIXICO									
Sensível	168	81,2	64	73,6	71	79,8	303	79,1	0,338
Resistente	39	18,8	23	26,4	18	20,2	80	20,9	
AMICACINA									
Sensível	208	99,5	95	100,0	86	93,5	389	98,2	0,001#
Resistente	1	0,5	0	0,0	6	6,5	7	1,8	
AAC									
Sensível	186	89,4	63	72,4	82	90,1	331	85,8	<0,001#
Resistente	9	4,3	5	5,7	6	6,6	20	5,2	
Intermediário	13	6,3	19	21,8	3	3,3	35	9,1	
AMPICILINA									
Sensível	116	49,8	44	41,9	37	43,0	197	46,5	0,230#
Resistente	115	49,4	61	58,1	47	54,7	223	52,6	
Intermediário	2	0,9	0	0,0	2	2,3	4	0,9	
CEFALOTINA									
Sensível	148	67,0	65	66,3	65	67,0	278	66,8	0,289
Resistente	35	15,8	23	23,5	15	15,5	73	17,5	
Intermediário	38	17,2	10	10,2	17	17,5	65	15,6	
CEFEPIME									
Sensível	198	97,1	90	96,8	85	95,5	373	96,6	0,803#
Resistente	6	2,9	3	3,2	4	4,5	13	3,4	
CEFOTAXIME									
Sensível	147	96,1	57	95,0	70	95,9	274	95,8	0,941#
Resistente	6	3,9	3	5,0	3	4,1	12	4,2	
CEFOXITINA									
Sensível	150	93,8	54	91,5	58	93,5	262	93,2	0,428#
Resistente	6	3,8	3	5,1	4	6,5	13	4,6	
Intermediário	4	2,5	2	3,4	0	0,0	6	2,1	
CEFTAZIDIMA									
Sensível	154	96,3	57	95,0	58	93,5	269	95,4	0,693#
Resistente	6	3,8	3	5,0	4	6,5	13	4,6	
CEFTRIAXONE									
Sensível	69	100,0	37	100,0	33	94,3	139	98,6	0,059#
Intermediário	0	0,0	0	0,0	2	5,7	2	1,4	
CIPROFLOXACINA									
Sensível	197	83,1	83	79,8	81	81,8	361	82,0	0,584#
Resistente	37	15,6	20	19,2	18	18,2	75	17,0	
Intermediário	3	1,3	1	1,0	0	0,0	4	0,9	
GENTAMICINA									
Sensível	215	94,7	90	91,8	97	98,0	402	94,8	0,251#
Resistente	10	4,4	7	7,1	1	1,0	18	4,2	
Intermediário	2	0,9	1	1,0	1	1,0	4	0,9	
LEVOFLOXACINA									
Sensível	177	84,3	71	80,7	77	83,7	325	83,3	0,942#
Resistente	30	14,3	16	18,2	14	15,2	60	15,4	
Intermediário	3	1,4	1	1,1	1	1,1	5	1,3	
NITROFURANTOÍNA									
Sensível	177	87,2	78	87,6	83	91,2	338	88,3	0,740#
Resistente	16	7,9	5	5,6	5	5,5	26	6,8	
Intermediário	10	4,9	6	6,7	3	3,3	19	5,0	
NORFLOXACINA									
Sensível	71	83,5	36	83,7	28	82,4	135	83,3	0,365#
Resistente	11	12,9	7	16,3	6	17,6	24	14,8	
Intermediário	3	3,5	0	0,0	0	0,0	3	1,9	
PIPERACILINA+TAZOBACTAM									
Sensível	149	98,0	55	94,8	58	100,0	262	97,8	0,086#
Resistente	1	0,7	3	5,2	0	0,0	4	1,5	
Intermediário	2	1,3	0	0,0	0	0,0	2	0,7	
SMT									
Sensível	141	66,8	57	61,3	62	67,4	260	65,7	0,595
Resistente	70	33,2	36	38,7	30	32,6	136	34,3	
ESBL									
Negativo	206	97,6	89	96,7	71	95,9	366	97,1	0,749#
Positivo	5	2,4	3	3,3	3	4,1	11	2,9	

Resultado do teste qui-quadrado; # Resultado do teste da razão de verossimilhanças

4.5 Análise da sensibilidade específica à *E. coli* nos três grupos

Como *E. coli* foi a bactéria mais comum nos três grupos, analisamos especificamente seu padrão de sensibilidade nos três grupos (tabela 7). O padrão geral de sensibilidade à AAC, ampicilina, ciprofloxacina, levofloxacina, nitrofurantoína, norfloxacina e SMT foi de 96,5%, 46,0%, 82,3%, 84,4%, 98,8%, 85,4% e 62,5%, respectivamente. Podemos observar que o padrão de sensibilidade diminuída à amicacina no grupo 3 se manteve. Identificamos também que a sensibilidade à AAC nos três grupos foi de 97,1%, 96,4% e 95,1%, respectivamente. Ciprofloxacina teve sensibilidade de 83,7%, 76,8% e 84,3% nos três grupos, respectivamente. Nitrofurantoína teve sensibilidade de 98,3%, 100,0,0% e 98,8% nos três grupos, respectivamente. Dentre os antibióticos de uso injetável, a ceftriaxone apresentou padrão de sensibilidade de 100,0% nas pacientes do grupo 3.

Tabela 7 – Padrão geral de sensibilidade da *E. coli* aos antibióticos nos três grupos

Antibiótico	Grupo						Total	p	
	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3				
	N	%	N	%	N	%			
ACIDO NALIDIXICO									0,147
Sensível	149	81,0	52	70,3	66	80,5	267	78,5	<0,001#
Resistente	35	19,0	22	29,7	16	19,5	73	21,5	
AMICACINA									0,725#
Sensível	183	100,0	82	100,0	79	92,9	344	98,3	
Resistente	0	0,0	0	0,0	6	7,1	6	1,7	
AAC									0,577
Sensível	168	97,1	54	96,4	77	95,1	299	96,5	
Resistente	5	2,9	2	3,6	4	4,9	11	3,5	
AMPICILINA									0,479
Sensível	94	48,5	35	42,2	32	43,8	161	46,0	
Resistente	100	51,5	48	57,8	41	56,2	189	54,0	
CEFALOTINA									0,984#
Sensível	129	82,2	56	75,7	59	81,9	244	80,5	
Resistente	28	17,8	18	24,3	13	18,1	59	19,5	
CEFEPIME									0,755#
Sensível	173	96,6	77	96,3	79	96,3	329	96,5	
Resistente	6	3,4	3	3,8	3	3,7	12	3,5	
CEFOTAXIME									0,268#
Sensível	132	95,7	49	94,2	65	97,0	246	95,7	
Resistente	6	4,3	3	5,8	2	3,0	11	4,3	
CEFOXITINA									0,880#
Sensível	138	98,6	49	100,0	54	96,4	241	98,4	
Resistente	2	1,4	0	0,0	2	3,6	4	1,6	
CEFTAZIDIMA									>0,999
Sensível	137	95,8	49	94,2	53	94,6	239	95,2	
Resistente	6	4,2	3	5,8	3	5,4	12	4,8	
CEFTRIAXONE									0,337
Sensível	58	100,0	30	100,0	31	100,0	119	100,0	
Resistente	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
CIPROFLOXACINA									0,143#
Sensível	164	83,7	63	76,8	75	84,3	302	82,3	
Resistente	32	16,3	19	23,2	14	15,7	65	17,7	
GENTAMICINA									0,406
Sensível	184	94,8	77	93,9	87	98,9	348	95,6	
Resistente	10	5,2	5	6,1	1	1,1	16	4,4	
LEVOFLOXACINA									0,344#
Sensível	156	85,2	58	79,5	72	86,7	286	84,4	
Resistente	27	14,8	15	20,5	11	13,3	53	15,6	
NITROFURANTOÍNA									0,859#
Sensível	172	98,3	74	100,0	80	98,8	326	98,8	
Resistente	3	1,7	0	0,0	1	1,2	4	1,2	
NORFLOXACINA									0,009#
Sensível	54	87,1	26	83,9	25	83,3	105	85,4	
Resistente	8	12,9	5	16,1	5	16,7	18	14,6	
PIPERACILINA+TAZOBACTAM									0,424
Sensível	133	100,0	47	94,0	52	100,0	232	98,7	
Resistente	0	0,0	3	6,0	0	0,0	3	1,3	
SMT									0,894#
Sensível	118	64,1	45	56,2	55	64,7	218	62,5	
Resistente	66	35,9	35	43,8	30	35,3	131	37,5	
ESBL									
Negativo	188	97,4	79	96,3	65	97,0	332	97,1	
Positivo	5	2,6	3	3,7	2	3,0	10	2,9	

Resultado do teste qui-quadrado; # Resultado do teste da razão de verossimilhanças

4.6 Análise dos resultados de acordo com o histórico de ITU repetição

4.6.1 Análise da flora bacteriana das pacientes sem e com ITU de repetição

Ao analisarmos a flora bacteriana das pacientes com infecção urinária não complicada sem e com histórico de ITU de repetição (N=420), observamos que *E. coli* se mantém como a bactéria mais comumente encontrada (tabela 8). Identificamos que *S. saprophyticus* tem sua frequência diminuída (8,2% para 5,9%, respectivamente), enquanto que *E. faecalis* e *K. pneumoniae* tornam-se mais frequentes, porém sem atingir significância estatística.

Tabela 8 – Flora bacteriana das pacientes sem e com ITU de repetição

Bactéria	ITU Repetição				Total		p
	Não		Sim				
	N	%	N	%	N	%	
<i>Escherichia coli</i>	178	76,4	139	74,3	317	75,5	0,625
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8	3,4	8	4,3	16	3,8	0,653
<i>Enterococcus faecalis</i>	12	5,2	15	8,0	27	6,4	0,233
<i>Proteus mirabilis</i>	10	4,3	8	4,3	18	4,3	0,994
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	19	8,2	11	5,9	30	7,1	0,369
<i>Streptococcus agalactiae</i>	6	3,5	5	3,0	11	3,3	0,813
Outros	15	6,4	15	8,0	30	7,1	0,531
Total	233	100	187	100	420	100	

Resultado do teste qui-quadrado

4.6.2 Análise da sensibilidade das bactérias em pacientes sem e com ITU de repetição

A análise do padrão de sensibilidade das bactérias encontradas em pacientes sem e com ITU de repetição identificou diferença estatística para ácido nalidíxico (87,7% x 65,9%, respectivamente), AAC (89,8% x 77,1%, respectivamente), ampicilina (52,8% x 39,6%, respectivamente), cefalotina (70,7% x 62,4%, respectivamente), cefepime (99,4% x 93,4%, respectivamente), cefotaxime (99,3% x 90,4%, respectivamente), cefoxitina (96,4% x 88,2%, respectivamente), ceftazidima (99,3% x 90,3%, respectivamente), ciprofloxacina (91,7% x 70,8%, respectivamente), levofloxacina (92,1% x 72,1%, respectivamente), norfloxacina (88,4% x 77,3%, respectivamente), piperacilina+tazobactam (100,0% x 94,7%, respectivamente) e SMT (69,0% x 57,8%, respectivamente), conforme tabela 9. As medicações que não apresentaram diminuição de sensibilidade em pacientes sem e com ITU de repetição foram: amicacina (98,4% x 98,7%, respectivamente; $p>0,999$); gentamicina (96,0% x 92,4%, respectivamente; $p=0,316$); e nitrofurantoína (87,1% x 88,7% respectivamente; $p=0,883$).

Tabela 9 – Padrão de sensibilidade aos antibióticos de acordo com o histórico de ITU de repetição

Antibiótico	ITU Repetição				Total		p
	Não		Sim				
	N	%	N	%	N	%	
ACIDO NALIDÍXICO							<0,001
Sensível	164	87,7	91	65,9	255	78,5	
Resistente	23	12,3	47	34,1	70	21,5	
AMICACINA							>0,999*
Sensível	184	98,4	152	98,7	336	98,5	
Resistente	3	1,6	2	1,3	5	1,5	
AAC							0,008
Sensível	167	89,8	108	77,1	275	84,4	
Resistente	7	3,8	11	7,9	18	5,5	
Intermediário	12	6,5	21	15,0	33	10,1	
AMPICILINA							0,038#
Sensível	105	52,8	65	39,6	170	46,8	
Resistente	93	46,7	97	59,1	190	52,3	
Intermediário	1	0,5	2	1,2	3	0,8	
CEFALOTINA							0,038
Sensível	140	70,7	98	62,4	238	67,0	
Resistente	26	13,1	37	23,6	63	17,7	
Intermediário	32	16,2	22	14,0	54	15,2	
CEFEPIME							0,002
Sensível	179	99,4	142	93,4	321	96,7	
Resistente	1	0,6	10	6,6	11	3,3	
CEFOTAXIME							0,001*
Sensível	139	99,3	94	90,4	233	95,5	
Resistente	1	0,7	10	9,6	11	4,5	
CEFOXITINA							0,006#
Sensível	133	96,4	90	88,2	223	92,9	
Resistente	5	3,6	7	6,9	12	5,0	
Intermediário	0	0,0	5	4,9	5	2,1	
CEFTAZIDIMA							0,001*
Sensível	137	99,3	93	90,3	230	95,4	
Resistente	1	0,7	10	9,7	11	4,6	
CIPROFLOXACINA							<0,001#
Sensível	189	91,7	119	70,8	308	82,4	
Resistente	16	7,8	48	28,6	64	17,1	
Intermediário	1	0,5	1	0,6	2	0,5	
GENTAMICINA							0,316#
Sensível	194	96,0	146	92,4	340	94,4	
Resistente	7	3,5	11	7,0	18	5,0	
Intermediário	1	0,5	1	0,6	2	0,6	
LEVOFLOXACINA							<0,001#
Sensível	176	92,1	101	72,1	277	83,7	
Resistente	13	6,8	38	27,1	51	15,4	
Intermediário	2	1,0	1	0,7	3	0,9	
NITROFURANTOÍNA							0,883
Sensível	162	87,1	125	88,7	287	87,8	
Resistente	14	7,5	10	7,1	24	7,3	
Intermediário	10	5,4	6	4,3	16	4,9	
NORFLOXACINA							0,023#
Sensível	61	88,4	51	77,3	112	83,0	
Resistente	6	8,7	15	22,7	21	15,6	
Intermediário	2	2,9	0	0,0	2	1,5	
PIPERACILINA+TAZOBACTAM							0,012#
Sensível	132	100,0	90	94,7	222	97,8	
Resistente	0	0,0	3	3,2	3	1,3	
Intermediário	0	0,0	2	2,1	2	0,9	
SMT							0,035
Sensível	129	69,0	85	57,8	214	64,1	
Resistente	58	31,0	62	42,2	120	35,9	

Resultado do teste qui-quadrado; * Resultado do teste exato de Fisher; # Resultado do teste da razão de verossimilhanças

4.6.3 Análise da sensibilidade de *E. coli* de acordo com o histórico de ITU de repetição nas pacientes dos três grupos

Quando comparamos o padrão de sensibilidade das culturas de urina por *E. coli* nas pacientes com histórico de ITU de repetição, identificamos que houve uma diminuição estatisticamente significativa à maioria dos antibióticos testados, com exceção de amicacina, nitrofurantoína e piperacilina+tazobactam, conforme tabela 10. Nota-se que nitrofurantoína apresentou sensibilidade de 99,4% nos casos sem ITU de repetição e 97,6% nos casos com o histórico ($p=0,321$). Identificamos também que, nos casos de ITU de repetição, aumentou a frequência de cepas produtoras de ESBL.

Tabela 10 – Padrão de sensibilidade aos antibióticos em *E. coli* de acordo com o histórico de ITU de repetição

Antibiótico	ITU Repetição				Total		p
	Não		Sim				
	N	%	N	%	N	%	
ACIDO NALIDÍXICO							<0,001
Sensível	146	88,0	78	62,9	224	77,2	
Resistente	20	12,0	46	37,1	66	22,8	
AMICACINA							>0,999*
Sensível	163	98,2	135	98,5	298	98,3	
Resistente	3	1,8	2	1,5	5	1,7	
AAC							0,008*
Sensível	152	98,7	96	91,4	248	95,8	
Resistente	2	1,3	9	8,6	11	4,2	
AMPICILINA							0,001
Sensível	92	54,8	47	35,3	139	46,2	
Resistente	76	45,2	86	64,7	162	53,8	
CEFALOTINA							0,003
Sensível	125	86,8	84	71,8	209	80,1	
Resistente	19	13,2	33	28,2	52	19,9	
CEFEPIME							<0,001*
Sensível	160	100,0	125	92,6	285	96,6	
Resistente	0	0,0	10	7,4	10	3,4	
CEFOTAXIME							<0,001*
Sensível	126	100,0	84	89,4	210	95,5	
Resistente	0	0,0	10	10,6	10	4,5	
CEFOXITINA							0,029*
Sensível	122	100,0	83	95,4	205	98,1	
Resistente	0	0,0	4	4,6	4	1,9	
CEFTAZIDIMA							<0,001*
Sensível	122	100,0	83	89,2	205	95,3	
Resistente	0	0,0	10	10,8	10	4,7	
CIPROFLOXACINA							<0,001*
Sensível	165	93,8	93	67,4	258	82,2	
Resistente	11	6,3	45	32,6	56	17,8	
GENTAMICINA							0,043*
Sensível	169	97,1	127	92,0	296	94,9	
Resistente	5	2,9	11	8,0	16	5,1	
LEVOFLOXACINA							<0,001*
Sensível	156	94,5	87	70,2	243	84,1	
Resistente	9	5,5	37	29,8	46	15,9	
NITROFURANTOÍNA							0,321*
Sensível	158	99,4	120	97,6	278	98,6	
Resistente	1	0,6	3	2,4	4	1,4	
NORFLOXACINA							0,013
Sensível	51	92,7	36	75,0	87	84,5	
Resistente	4	7,3	12	25,0	16	15,5	
PIPERACILINA+TAZOBACTAM							0,071*
Sensível	116	100,0	80	96,4	196	98,5	
Resistente	0	0,0	3	3,6	3	1,5	
SMT							0,017
Sensível	110	66,7	70	53,0	180	60,6	
Resistente	55	33,3	62	47,0	117	39,4	
ESBL							0,001*
Negativo	161	100,0	122	93,8	283	97,3	
Positivo	0	0,0	8	6,2	8	2,7	

Resultado do teste qui-quadrado; * Resultado do teste exato de Fisher

4.6.4 Análise da sensibilidade de *E. coli* de acordo com a presença de ITU de repetição nas pacientes do grupo 1

A análise da sensibilidade dos antimicrobianos à *E. coli* conforme a presença ou não de ITU de repetição no grupo 1 demonstra que apenas a

amicacina, cefoxitina, gentamicina e piperacilina+tazobactam não apresentaram diminuição estatística de sensibilidade (tabela 11). As quinolonas (ácido nalidíxico, ciprofloxacina, levofloxacina e norfloxacina) apresentaram diminuição de sensibilidade de 91,8% para 55,8% ($p<0,001$), 96,2% para 58,2% ($p<0,001$), 96,0% para 62,0% ($p<0,001$) e 93,8% para 66,7% ($p=0,026$), respectivamente. Nitrofurantoína apresentou queda de 100,0% a 93,8% ($p=0,036$).

Tabela 11 – Padrão de sensibilidade dos antibióticos à *E. coli* de acordo com o histórico de ITU de repetição no grupo 1

Antibiótico	ITU Repetição				Total		p
	Não		Sim				
	N	%	N	%	N	%	
ACIDO NALIDIXICO							<0,001
Sensível	90	91,8	29	55,8	119	79,3	
Resistente	8	8,2	23	44,2	31	20,7	
AMICACINA							>0,999
Sensível	99	100,0	54	100,0	153	100,0	
AAC							0,005*
Sensível	90	100,0	44	89,8	134	96,4	
Resistente	0	0,0	5	10,2	5	3,6	
AMPICILINA							0,002
Sensível	62	58,5	17	32,1	79	49,7	
Resistente	44	41,5	36	67,9	80	50,3	
CEFALOTINA							0,006
Sensível	77	87,5	29	67,4	106	80,9	
Resistente	11	12,5	14	32,6	25	19,1	
CEFEPIME							0,005*
Sensível	96	100,0	49	90,7	145	96,7	
Resistente	0	0,0	5	9,3	5	3,3	
CEFOTAXIME							0,004*
Sensível	76	100,0	35	87,5	111	95,7	
Resistente	0	0,0	5	12,5	5	4,3	
CEFOXITINA							0,109*
Sensível	78	100,0	37	94,9	115	98,3	
Resistente	0	0,0	2	5,1	2	1,7	
CEFTAZIDIMA							0,004*
Sensível	78	100,0	37	88,1	115	95,8	
Resistente	0	0,0	5	11,9	5	4,2	
CIPROFLOXACINA							<0,001
Sensível	102	96,2	32	58,2	134	83,2	
Resistente	4	3,8	23	41,8	27	16,8	
GENTAMICINA							0,090*
Sensível	101	96,2	48	88,9	149	93,7	
Resistente	4	3,8	6	11,1	10	6,3	
LEVOFLOXACINA							<0,001
Sensível	95	96,0	31	62,0	126	84,6	
Resistente	4	4,0	19	38,0	23	15,4	
NITROFURANTOÍNA							0,036*
Sensível	95	100,0	45	93,8	140	97,9	
Resistente	0	0,0	3	6,3	3	2,1	
NORFLOXACINA							0,026*
Sensível	30	93,8	10	66,7	40	85,1	
Resistente	2	6,3	5	33,3	7	14,9	
PIPERACILINA+TAZOBACTAM							>0,999
Sensível	74	100,0	36	100,0	110	100,0	
SMT							0,010
Sensível	68	69,4	25	48,1	93	62,0	
Resistente	30	30,6	27	51,9	57	38,0	
ESBL							0,012*
Negativo	105	100,0	49	92,5	154	97,5	
Positivo	0	0,0	4	7,5	4	2,5	

Resultado do teste qui-quadrado; * Resultado do teste exato de Fisher

4.6.5 Análise da sensibilidade de *E. coli* de acordo com a presença de ITU de repetição nas pacientes do grupo 2

Ao analisarmos o padrão de sensibilidade dos antimicrobianos à *E. coli* de acordo com o histórico de ITU de repetição no grupo 2, observamos que apenas a ampicilina apresentou diminuição significativa de sensibilidade (63,2% e 34,9%, respectivamente; $p=0,029$). Apesar de também ter ocorrido diminuição de sensibilidade ao ácido nalidíxico, ciprofloxacina, levofloxacina, norfloxacina e SMT, não houve significância estatística. Nota-se também que AAC e nitrofurantoína apresentaram sensibilidade de 94,7% e 100,0%, respectivamente, quando houve histórico de ITU de repetição (tabela 12).

Tabela 12 – Padrão de sensibilidade dos antibióticos à *E. coli* de acordo com o histórico de ITU de repetição no grupo 2

Antibiótico	ITU Repetição				Total		p
	Não		Sim				
	N	%	N	%	N	%	
ACIDO NALIDIXICO							0,316
Sensível	15	78,9	36	66,7	51	69,9	
Resistente	4	21,1	18	33,3	22	30,1	
AMICACINA							>0,999
Sensível	19	100,0	62	100,0	81	100,0	
AAC							>0,999*
Sensível	17	100,0	36	94,7	53	96,4	
Resistente	0	0,0	2	5,3	2	3,6	
AMPICILINA							0,029
Sensível	12	63,2	22	34,9	34	41,5	
Resistente	7	36,8	41	65,1	48	58,5	
CEFALOTINA							0,745*
Sensível	13	81,3	42	73,7	55	75,3	
Resistente	3	18,8	15	26,3	18	24,7	
CEFEPIME							>0,999*
Sensível	18	100,0	58	95,1	76	96,2	
Resistente	0	0,0	3	4,9	3	3,8	
CEFOTAXIME							0,561*
Sensível	13	100,0	35	92,1	48	94,1	
Resistente	0	0,0	3	7,9	3	5,9	
CEFOXITINA							>0,999
Sensível	13	100,0	35	100,0	48	100,0	
CEFTAZIDIMA							0,561*
Sensível	13	100,0	35	92,1	48	94,1	
Resistente	0	0,0	3	7,9	3	5,9	
CIPROFLOXACINA							0,539*
Sensível	16	84,2	46	74,2	62	76,5	
Resistente	3	15,8	16	25,8	19	23,5	
GENTAMICINA							>0,999*
Sensível	17	94,4	59	93,7	76	93,8	
Resistente	1	5,6	4	6,3	5	6,2	
LEVOFLOXACINA							0,495*
Sensível	15	88,2	42	76,4	57	79,2	
Resistente	2	11,8	13	23,6	15	20,8	
NITROFURANTOÍNA							>0,999
Sensível	17	100,0	56	100,0	73	100,0	
NORFLOXACINA							0,560*
Sensível	5	100,0	21	80,8	26	83,9	
Resistente	0	0,0	5	19,2	5	16,1	
PIPERACILINA+TAZOBACTAM							0,555*
Sensível	13	100,0	33	91,7	46	93,9	
Resistente	0	0,0	3	8,3	3	6,1	
SMT							0,108
Sensível	13	72,2	31	50,8	44	55,7	
Resistente	5	27,8	30	49,2	35	44,3	
ESBL							>0,999*
Negativo	19	100,0	59	95,2	78	96,3	
Positivo	0	0,0	3	4,8	3	3,7	
Resultado do teste qui-quadrado: * Resultado do teste exato de Fisher							

Resultado do teste qui-quadrado; * Resultado do teste exato de Fisher

4.6.6 Análise da sensibilidade de *E. coli* de acordo com a presença de ITU de repetição nas pacientes do grupo 3

Ao analisarmos a sensibilidade dos antimicrobianos à *E. coli* conforme a presença ou não de ITU de repetição no grupo 3, identificamos que

a levofloxacina foi o único antibiótico que apresentou diminuição estatisticamente significativa de sensibilidade (de 93,9% para 73,7%, $p=0,034$), conforme tabela 13. Apesar de ocorrer diminuição de sensibilidade ao cefepime (100,0% para 90,0%), à cefoxitina (100,0% para 84,6%), à ciprofloxacina (92,2% para 71,4%) e à gentamicina (100,0% para 95,2%), não houve significância estatística.

Tabela 13 – Padrão de sensibilidade dos antibióticos à *E. coli* de acordo com o histórico de ITU de repetição no grupo 3

Antibiótico	ITU Repetição				Total		p
	Não		Sim				
	N	%	N	%	N	%	
ACIDO NALIDIXICO							0,312*
Sensível	41	83,7	13	72,2	54	80,6	
Resistente	8	16,3	5	27,8	13	19,4	
AMICACINA							0,636*
Sensível	45	93,8	19	90,5	64	92,8	
Resistente	3	6,3	2	9,5	5	7,2	
AAC							0,305*
Sensível	45	95,7	16	88,9	61	93,8	
Resistente	2	4,3	2	11,1	4	6,2	
AMPICILINA							0,714
Sensível	18	41,9	8	47,1	26	43,3	
Resistente	25	58,1	9	52,9	34	56,7	
CEFALOTINA							0,428*
Sensível	35	87,5	13	76,5	48	84,2	
Resistente	5	12,5	4	23,5	9	15,8	
CEFEPIME							0,089*
Sensível	46	100,0	18	90,0	64	97,0	
Resistente	0	0,0	2	10,0	2	3,0	
CEFOTAXIME							0,087*
Sensível	37	100,0	14	87,5	51	96,2	
Resistente	0	0,0	2	12,5	2	3,8	
CEFOXITINA							0,082*
Sensível	31	100,0	11	84,6	42	95,5	
Resistente	0	0,0	2	15,4	2	4,5	
CEFTAZIDIMA							0,082*
Sensível	31	100,0	11	84,6	42	95,5	
Resistente	0	0,0	2	15,4	2	4,5	
CIPROFLOXACINA							0,054*
Sensível	47	92,2	15	71,4	62	86,1	
Resistente	4	7,8	6	28,6	10	13,9	
GENTAMICINA							0,292*
Sensível	51	100,0	20	95,2	71	98,6	
Resistente	0	0,0	1	4,8	1	1,4	
LEVOFLOXACINA							0,034*
Sensível	46	93,9	14	73,7	60	88,2	
Resistente	3	6,1	5	26,3	8	11,8	
NITROFURANTOÍNA							>0,999*
Sensível	46	97,9	19	100,0	65	98,5	
Resistente	1	2,1	0	0,0	1	1,5	
NORFLOXACINA							0,548*
Sensível	16	88,9	5	71,4	21	84,0	
Resistente	2	11,1	2	28,6	4	16,0	
PIPERACILINA+TAZOBACTAM							>0,999
Sensível	29	100,0	11	100,0	40	100,0	
SMT							0,266
Sensível	29	59,2	14	73,7	43	63,2	
Resistente	20	40,8	5	26,3	25	36,8	
ESBL							0,288*
Negativo	37	100,0	14	93,3	51	98,1	
Positivo	0	0,0	1	6,7	1	1,9	

Resultado do teste qui-quadrado; * Resultado do teste exato de Fisher

4.7 Análise dos resultados de acordo com a faixa etária < 50 anos ou ≥ 50 anos

4.7.1 Análise da sensibilidade de *E. coli* aos antimicrobianos de acordo com a faixa etária < 50 anos ou ≥ 50 anos

Quando comparamos a faixa etária de acordo com o padrão de sensibilidade à *E. coli*, identificamos uma sensibilidade diminuída nas pacientes com mais de 50 anos aos antibióticos: ácido nalidíxico ($p=0,047$), ciprofloxacina ($p=0,023$) e gentamicina ($p=0,021$), conforme tabela 14. A nitrofurantoína apresentou sensibilidade de 99,5% nas pacientes com idade < 50 anos e 97,8% nas pacientes com idade ≥ 50 anos ($p=0,309$). A AAC apresentou sensibilidade de 95,7% nas pacientes com idade < 50 anos e 97,6% nas pacientes com idade ≥ 50 anos.

Tabela 14 – Padrão de sensibilidade aos antibióticos em *E. coli* de acordo com a faixa etária

Antibiótico	Faixa etária (anos)				Total		p
	< 50		≥50				
	N	%	N	%	N	%	
ÁCIDO NALIDÍXICO							0,047
Sensível	162	82,2	104	73,2	266	78,5	
Resistente	35	17,8	38	26,8	73	21,5	
AMICACINA							0,653*
Sensível	201	98,0	143	99,3	344	98,6	
Resistente	4	2,0	1	0,7	5	1,4	
AAC							0,535
Sensível	176	95,7	122	97,6	298	96,4	
Resistente	8	4,3	3	2,4	11	3,6	
AMPICILINA							0,432
Sensível	97	47,8	64	43,5	161	46,0	
Resistente	106	52,2	83	56,5	189	54,0	
CEFALOTINA							0,139
Sensível	148	83,6	96	76,8	244	80,8	
Resistente	29	16,4	29	23,2	58	19,2	
CEFEPIME							0,994
Sensível	191	96,5	137	96,5	328	96,5	
Resistente	7	3,5	5	3,5	12	3,5	
CEFOTAXIME							0,752*
Sensível	154	96,2	91	94,8	245	95,7	
Resistente	6	3,8	5	5,2	11	4,3	
CEFOXITINA							0,639*
Sensível	149	98,7	92	97,9	241	98,4	
Resistente	2	1,3	2	2,1	4	1,6	
CEFTAZIDIMA							>0,999*
Sensível	147	95,5	92	94,8	239	95,2	
Resistente	7	4,5	5	5,2	12	4,8	
CIPROFLOXACINA							0,023
Sensível	185	86,0	116	76,8	301	82,2	
Resistente	30	14,0	35	23,2	65	17,8	
GENTAMICINA							0,021
Sensível	209	97,7	138	92,6	347	95,6	
Resistente	5	2,3	11	7,4	16	4,4	
LEVOFLOXACINA							0,053
Sensível	175	87,5	110	79,7	285	84,3	
Resistente	25	12,5	28	20,3	53	15,7	
NITROFURANTOÍNA							0,309*
Sensível	193	99,5	132	97,8	325	98,8	
Resistente	1	0,5	3	2,2	4	1,2	
NORFLOXACINA							0,273
Sensível	55	88,7	49	81,7	104	85,2	
Resistente	7	11,3	11	18,3	18	14,8	
PIPERACILINA+TAZOBACTAM							0,282*
Sensível	140	97,9	92	100,0	232	98,7	
Resistente	3	2,1	0	0,0	3	1,3	
SMT							0,365
Sensível	130	64,4	87	59,6	217	62,4	
Resistente	72	35,6	59	40,4	131	37,6	
ESBL							>0,999*
Negativo	188	96,9	143	97,3	331	97,1	
Positivo	6	3,1	4	2,7	10	2,9	

Resultado do teste qui-quadrado; * Resultado do teste exato de Fisher

4.7.2 Análise da sensibilidade de *E. coli* aos antimicrobianos de acordo com a faixa etária < 50 anos ou ≥ 50 anos no grupo 1

Ao avaliarmos o padrão de sensibilidade aos antimicrobianos da *E. coli* de acordo com a faixa etária (< 50 anos ou ≥ 50 anos) no grupo 1, observamos que não há diferença estatisticamente significativa (tabela 15). Podemos destacar que a AAC apresentou sensibilidade de 96,9% e 97,4% nas faixas

etárias < 50 anos ou ≥ 50 anos, respectivamente ($p>0,999$); ampicilina apresentou sensibilidade de 46,5% e 51,3%, respectivamente ($p=0,514$); ciprofloxacina teve sensibilidade de 87,0% e 79,0%, respectivamente ($p=0,138$); SMT apresentou sensibilidade de 63,2% e 65,4%, respectivamente ($p=0,761$). Já nitrofurantoína demonstrou sensibilidade de 99,0% e 97,2%, respectivamente ($p=0,569$).

Tabela 15 – Padrão de sensibilidade dos antibióticos à *E. coli* de acordo com a faixa etária no grupo 1

Antibiótico	Faixa etária (anos)				Total		p
	< 50		≥50				
	N	%	N	%	N	%	
ACIDO NALIDIXICO							0,606
Sensível	88	82,2	61	79,2	149	81,0	
Resistente	19	17,8	16	20,8	35	19,0	
AMICACINA							>0,999
Sensível	107	100,0	76	100,0	183	100,0	
AAC							>0,999*
Sensível	94	96,9	74	97,4	168	97,1	
Resistente	3	3,1	2	2,6	5	2,9	
AMPICILINA							0,514
Sensível	53	46,5	41	51,3	94	48,5	
Resistente	61	53,5	39	48,8	100	51,5	
CEFALOTINA							0,980
Sensível	78	82,1	51	82,3	129	82,2	
Resistente	17	17,9	11	17,7	28	17,8	
CEFEPIME							0,696*
Sensível	101	97,1	72	96,0	173	96,6	
Resistente	3	2,9	3	4,0	6	3,4	
CEFOTAXIME							0,691*
Sensível	78	96,3	54	94,7	132	95,7	
Resistente	3	3,7	3	5,3	6	4,3	
CEFOXITINA							>0,999*
Sensível	80	98,8	58	98,3	138	98,6	
Resistente	1	1,2	1	1,7	2	1,4	
CEFTAZIDIMA							0,695*
Sensível	80	96,4	57	95,0	137	95,8	
Resistente	3	3,6	3	5,0	6	4,2	
CIPROFLOXACINA							0,138
Sensível	100	87,0	64	79,0	164	83,7	
Resistente	15	13,0	17	21,0	32	16,3	
GENTAMICINA							0,095*
Sensível	111	97,4	73	91,3	184	94,8	
Resistente	3	2,6	7	8,8	10	5,2	
LEVOFLOXACINA							0,238
Sensível	94	87,9	62	81,6	156	85,2	
Resistente	13	12,1	14	18,4	27	14,8	
NITROFURANTOÍNA							0,569*
Sensível	102	99,0	70	97,2	172	98,3	
Resistente	1	1,0	2	2,8	3	1,7	
NORFLOXACINA							0,719*
Sensível	31	88,6	23	85,2	54	87,1	
Resistente	4	11,4	4	14,8	8	12,9	
PIPERACILINA+TAZOBACTAM							>0,999
Sensível	75	100,0	58	100,0	133	100,0	
SMT							0,761
Sensível	67	63,2	51	65,4	118	64,1	
Resistente	39	36,8	27	34,6	66	35,9	
ESBL							>0,999*
Negativo	109	97,3	79	97,5	188	97,4	
Positivo	3	2,7	2	2,5	5	2,6	

Resultado do teste qui-quadrado; * Resultado do teste exato de Fisher; a Não é possível calcular

4.7.3 Análise da sensibilidade de *E. coli* aos antimicrobianos de acordo com a faixa etária < 50 anos ou ≥ 50 anos no grupo 2

Ao avaliarmos o padrão de sensibilidade de *E. coli* aos antimicrobianos de acordo com a faixa etária (< 50 anos ou ≥ 50 anos) no grupo 2, não observamos diferença estatística (tabela 16). A AAC apresentou sensibilidade de 91,7% e 100,0% nas faixas etárias < 50 anos ou ≥ 50 anos, respectivamente ($p=0,179$); ampicilina apresentou sensibilidade de 50,0% e 37,7% respectivamente ($p=0,277$); ciprofloxacina teve sensibilidade de 79,3% e 75,5%, respectivamente ($p=0,694$); SMT apresentou sensibilidade de 65,5% e 51,0%, respectivamente ($p=0,208$). Já nitrofurantoína teve sensibilidade de 100,0% em ambos os grupos.

Tabela 16 – Padrão de sensibilidade dos antibióticos à *E. coli* de acordo com a faixa etária no grupo 2

Antibiótico	Faixa etária (anos)				Total		p
	< 50		≥50				
	N	%	N	%	N	%	
ÁCIDO NALIDÍXICO							0,697
Sensível	19	73,1	33	68,8	52	70,3	
Resistente	7	26,9	15	31,3	22	29,7	
AMICACINA							>0,999
Sensível	30	100,0	52	100,0	82	100,0	
AAC							0,179*
Sensível	22	91,7	32	100,0	54	96,4	
Resistente	2	8,3	0	0,0	2	3,6	
AMPICILINA							0,277
Sensível	15	50,0	20	37,7	35	42,2	
Resistente	15	50,0	33	62,3	48	57,8	
CEFALOTINA							0,536
Sensível	20	80,0	36	73,5	56	75,7	
Resistente	5	20,0	13	26,5	18	24,3	
CEFEPIME							>0,999*
Sensível	28	96,6	49	96,1	77	96,3	
Resistente	1	3,4	2	3,9	3	3,8	
CEFOTAXIME							>0,999*
Sensível	22	95,7	27	93,1	49	94,2	
Resistente	1	4,3	2	6,9	3	5,8	
CEFOXITINA							>0,999
Sensível	22	100,0	27	100,0	49	100,0	
CEFTAZIDIMA							>0,999*
Sensível	22	95,7	27	93,1	49	94,2	
Resistente	1	4,3	2	6,9	3	5,8	
CIPROFLOXACINA							0,694
Sensível	23	79,3	40	75,5	63	76,8	
Resistente	6	20,7	13	24,5	19	23,2	
GENTAMICINA							0,648*
Sensível	29	96,7	48	92,3	77	93,9	
Resistente	1	3,3	4	7,7	5	6,1	
LEVOFLOXACINA							0,742
Sensível	22	81,5	36	78,3	58	79,5	
Resistente	5	18,5	10	21,7	15	20,5	
NITROFURANTOÍNA							>0,999
Sensível	27	100,0	47	100,0	74	100,0	
NORFLOXACINA							0,562*
Sensível	7	100,0	19	79,2	26	83,9	
Resistente	0	0,0	5	20,8	5	16,1	
PIPERACILINA+TAZOBACTAM							0,090*
Sensível	20	87,0	27	100,0	47	94,0	
Resistente	3	13,0	0	0,0	3	6,0	
SMT							0,208
Sensível	19	65,5	26	51,0	45	56,3	
Resistente	10	34,5	25	49,0	35	43,8	
ESBL							>0,999*
Negativo	28	96,6	51	96,2	79	96,3	
Positivo	1	3,4	2	3,8	3	3,7	
Resultado do teste qui-quadrado; * Resultado do teste exato de Fisher							

Resultado do teste qui-quadrado; * Resultado do teste exato de Fisher

4.7.4 Análise da sensibilidade de *E. coli* aos antimicrobianos de acordo com a faixa etária < 50 anos ou ≥ 50 anos no grupo 3

Ao avaliarmos o padrão de sensibilidade da *E. coli* aos antimicrobianos de acordo com a faixa etária (< 50 anos ou ≥ 50 anos) no grupo 3, identificamos que apenas o ácido nalidíxico apresentou diferença estatística

(85,9% e 58,8%, respectivamente; $p=0,034$) – tabela 17. Podemos observar que a cefalotina apresentou sensibilidade de 87,7% e 64,3% nas faixas etárias < 50 anos ou ≥ 50 anos, respectivamente ($p=0,051$); cefoxitina apresentou sensibilidade de 97,9% e 87,5% respectivamente ($p=0,268$); e ciprofloxacina teve sensibilidade de 87,3% e 70,6%, respectivamente ($p=0,134$).

Tabela 17 – Padrão de sensibilidade dos antibióticos à *E. coli* de acordo com a faixa etária no grupo 3

Antibiótico	Faixa etária (anos)				Total		p
	< 50		≥50				
	N	%	N	%	N	%	
ACIDO NALIDIXICO							0,034*
Sensível	55	85,9	10	58,8	65	80,2	
Resistente	9	14,1	7	41,2	16	19,8	
AMICACINA							>0,999*
Sensível	64	94,1	15	93,8	79	94,0	
Resistente	4	5,9	1	6,3	5	6,0	
AAC							>0,999*
Sensível	60	95,2	16	94,1	76	95,0	
Resistente	3	4,8	1	5,9	4	5,0	
AMPICILINA							0,060
Sensível	29	49,2	3	21,4	32	43,8	
Resistente	30	50,8	11	78,6	41	56,2	
CEFALOTINA							0,051*
Sensível	50	87,7	9	64,3	59	83,1	
Resistente	7	12,3	5	35,7	12	16,9	
CEFEPIME							>0,999*
Sensível	62	95,4	16	100,0	78	96,3	
Resistente	3	4,6	0	0,0	3	3,7	
CEFOTAXIME							>0,999*
Sensível	54	96,4	10	100,0	64	97,0	
Resistente	2	3,6	0	0,0	2	3,0	
CEFOXITINA							0,268*
Sensível	47	97,9	7	87,5	54	96,4	
Resistente	1	2,1	1	12,5	2	3,6	
CEFTAZIDIMA							>0,999*
Sensível	45	93,8	8	100,0	53	94,6	
Resistente	3	6,3	0	0,0	3	5,4	
CIPROFLOXACINA							0,134*
Sensível	62	87,3	12	70,6	74	84,1	
Resistente	9	12,7	5	29,4	14	15,9	
GENTAMICINA							>0,999*
Sensível	69	98,6	17	100,0	86	98,9	
Resistente	1	1,4	0	0,0	1	1,1	
LEVOFLOXACINA							0,212*
Sensível	59	89,4	12	75,0	71	86,6	
Resistente	7	10,6	4	25,0	11	13,4	
NITROFURANTOÍNA							0,200*
Sensível	64	100,0	15	93,8	79	98,8	
Resistente	0	0,0	1	6,3	1	1,3	
NORFLOXACINA							0,633*
Sensível	17	85,0	7	77,8	24	82,8	
Resistente	3	15,0	2	22,2	5	17,2	
PIPERACILINA+TAZOBACTAM							>0,999
Sensível	45	100,0	7	100,0	52	100,0	
SMT							0,599
Sensível	44	65,7	10	58,8	54	64,3	
Resistente	23	34,3	7	41,2	30	35,7	
ESBL							>0,999*
Negativo	51	96,2	13	100,0	64	97,0	
Positivo	2	3,8	0	0,0	2	3,0	

Resultado do teste qui-quadrado; * Resultado do teste exato de Fisher

4.8 Análise dos resultados de acordo com a ausência ou presença de DM

4.8.1 Análise da flora bacteriana das pacientes sem e com DM

Ao avaliarmos a flora bacteriana de acordo com a ausência ou presença de DM em todas as pacientes com este dado disponível, identificamos que *E. coli* se mantém como a bactéria mais frequente (tabela 18). No entanto, identificamos nas pacientes diabéticas um aumento de frequência de *E. faecalis* (4,6% x 15,6%, respectivamente; $p=0,009$) e diminuição de *S. saprophyticus* (8,7% x 0,0%, respectivamente; $p=0,036$), em relação às não diabéticas.

Tabela 18 – Flora bacteriana das pacientes sem e com DM

Bactéria	DM				Total		p
	Não		Sim				
	N	%	N	%	N	%	
<i>Escherichia coli</i>	273	74,2	36	80,0	309	74,8	0,396
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	14	3,8	3	6,7	17	4,1	0,414*
<i>Enterococcus faecalis</i>	17	4,6	7	15,6	24	5,8	0,009*
<i>Proteus mirabilis</i>	17	4,6	1	2,2	18	4,4	0,707*
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	32	8,7	0	0,0	32	7,7	0,036*
<i>Streptococcus agalactiae</i>	11	3,9	1	2,3	12	3,7	>0,999*
Outros	25	6,8	4	8,9	29	7,0	0,541*

Resultado do teste qui-quadrado; * Resultado do teste exato de Fisher

4.8.2 Análise da sensibilidade das bactérias em pacientes sem e com DM

Ao separarmos as pacientes com ITU de acordo com a ausência ou presença de DM, identificamos diminuição significativa de sensibilidade aos antimicrobianos: ácido nalidíxico (80,5% x 61,5%, respectivamente);

ciprofloxacina (84,8% x 65,1%, respectivamente); gentamicina (97,4% x 81,0%, respectivamente), levofloxacina (85,4% x 66,7%, respectivamente) e SMT (66,0% x 50,0%, respectivamente), de acordo com a tabela 19. AAC (85,1% x 76,9%, respectivamente) e nitrofurantoína (88,3% x 84,6%, respectivamente) não apresentaram diminuição significativa de sensibilidade nesta situação.

Tabela 19 – Padrão de sensibilidade das bactérias aos antibióticos de acordo com a presença de DM

Antibiótico	DM				Total		p
	Não		Sim				
	N	%	N	%	N	%	
ACIDO NALIDIXICO							0,007
Sensível	227	80,5	24	61,5	251	78,2	
Resistente	55	19,5	15	38,5	70	21,8	
AMICACINA							>0,999*
Sensível	288	98,3	41	100,0	329	98,5	
Resistente	5	1,7	0	0,0	5	1,5	
AAC							0,331#
Sensível	240	85,1	30	76,9	270	84,1	
Resistente	15	5,3	2	5,1	17	5,3	
Intermediário	27	9,6	7	17,9	34	10,6	
AMPICILINA							0,592#
Sensível	146	47,1	19	43,2	165	46,6	
Resistente	162	52,3	24	54,5	186	52,5	
Intermediário	2	0,6	1	2,3	3	0,8	
CEFALOTINA							0,676
Sensível	213	69,2	27	65,9	240	68,8	
Resistente	51	16,6	9	22,0	60	17,2	
Intermediário	44	14,3	5	12,2	49	14,0	
CEFEPIME							>0,999*
Sensível	275	96,5	40	97,6	315	96,6	
Resistente	10	3,5	1	2,4	11	3,4	
CEFOTAXIME							>0,999*
Sensível	203	95,3	28	96,6	231	95,5	
Resistente	10	4,7	1	3,4	11	4,5	
CEFOXITINA							0,635#
Sensível	194	94,6	27	90,0	221	94,0	
Resistente	8	3,9	2	6,7	10	4,3	
Intermediário	3	1,5	1	3,3	4	1,7	
CEFTAZIDIMA							>0,999*
Sensível	196	95,1	29	96,7	225	95,3	
Resistente	10	4,9	1	3,3	11	4,7	
CIPROFLOXACINA							0,010#
Sensível	273	84,8	28	65,1	301	82,5	
Resistente	48	14,9	15	34,9	63	17,3	
Intermediário	1	0,3	0	0,0	1	0,3	
GENTAMICINA							<0,001#
Sensível	303	97,4	34	81,0	337	95,5	
Resistente	8	2,6	7	16,7	15	4,2	
Intermediário	0	0,0	1	2,4	1	0,3	
LEVOFLOXACINA							0,007#
Sensível	245	85,4	26	66,7	271	83,1	
Resistente	41	14,3	11	28,2	52	16,0	
Intermediário	1	0,3	2	5,1	3	0,9	
NITROFURANTOÍNA							0,075#
Sensível	250	88,3	33	84,6	283	87,9	
Resistente	21	7,4	1	2,6	22	6,8	
Intermediário	12	4,2	5	12,8	17	5,3	
NORFLOXACINA							0,125#
Sensível	99	86,1	9	64,3	108	83,7	
Resistente	15	13,0	5	35,7	20	15,5	
Intermediário	1	0,9	0	0,0	1	0,8	
PIPERACILINA+TAZOBACTAM							0,614#
Sensível	189	97,4	28	96,6	217	97,3	
Resistente	3	1,5	1	3,4	4	1,8	
Intermediário	2	1,0	0	0,0	2	0,9	
SMT							0,048
Sensível	192	66,0	20	50,0	212	64,0	
Resistente	99	34,0	20	50,0	119	36,0	

Resultado do teste qui-quadrado; * Resultado do teste exato de Fisher; # Resultado do teste da razão de verossimilhanças

4.8.3 Análise da sensibilidade à *E. coli* de acordo com a ausência ou presença de DM nas pacientes dos três grupos

Ao compararmos o padrão de sensibilidade e resistência à *E. coli* nas pacientes sem e com DM, podemos identificar que há uma diminuição de

sensibilidade estatisticamente significativa nas pacientes diabéticas aos antibióticos ácido nalidíxico ($p=0,003$), ciprofloxacina ($p=0,001$), gentamicina ($p=0,001$), levofloxacina ($p=0,004$) e SMT ($p=0,032$), conforme a tabela 20. Identificamos também que a sensibilidade à nitrofurantoína em pacientes sem (99,2%) e com DM (97,0%) não apresentou diferença estatística ($p=0,319$), assim como à AAC (96,0% x 96,6% respectivamente, $p>0,999$).

Tabela 20 – Padrão de sensibilidade dos antibióticos à *E. coli* de acordo com a presença de DM

Antibiótico	DM				Total		p
	Não		Sim				
	N	%	N	%	N	%	
ACIDO NALIDIXICO							0,003
Sensível	200	80,0	20	57,1	220	77,2	
Resistente	50	20,0	15	42,9	65	22,8	
AMICACINA							>0,999*
Sensível	255	98,1	36	100,0	291	98,3	
Resistente	5	1,9	0	0,0	5	1,7	
AAC							>0,999*
Sensível	215	96,0	28	96,6	243	96,0	
Resistente	9	4,0	1	3,4	10	4,0	
AMPICILINA							0,911
Sensível	121	46,7	16	45,7	137	46,6	
Resistente	138	53,3	19	54,3	157	53,4	
CEFALOTINA							0,571
Sensível	187	81,7	24	77,4	211	81,2	
Resistente	42	18,3	7	22,6	49	18,8	
CEFEPIME							>0,999*
Sensível	243	96,4	35	97,2	278	96,5	
Resistente	9	3,6	1	2,8	10	3,5	
CEFOTAXIME							>0,999*
Sensível	184	95,3	23	95,8	207	95,4	
Resistente	9	4,7	1	4,2	10	4,6	
CEFOXITINA							>0,999*
Sensível	178	98,3	24	100,0	202	98,5	
Resistente	3	1,7	0	0,0	3	1,5	
CEFTAZIDIMA							>0,999*
Sensível	176	95,1	24	96,0	200	95,2	
Resistente	9	4,9	1	4,0	10	4,8	
CIPROFLOXACINA							0,001
Sensível	230	84,6	22	61,1	252	81,8	
Resistente	42	15,4	14	38,9	56	18,2	
GENTAMICINA							0,001*
Sensível	265	97,4	29	82,9	294	95,8	
Resistente	7	2,6	6	17,1	13	4,2	
LEVOFLOXACINA							0,004
Sensível	216	86,1	22	66,7	238	83,8	
Resistente	35	13,9	11	33,3	46	16,2	
NITROFURANTOÍNA							0,319*
Sensível	241	99,2	32	97,0	273	98,9	
Resistente	2	0,8	1	3,0	3	1,1	
NORFLOXACINA							0,076*
Sensível	78	87,6	8	66,7	86	85,1	
Resistente	11	12,4	4	33,3	15	14,9	
PIPERACILINA+TAZOBACTAM							0,327*
Sensível	169	98,8	23	95,8	192	98,5	
Resistente	2	1,2	1	4,2	3	1,5	
SMT							0,032
Sensível	162	63,0	16	44,4	178	60,8	
Resistente	95	37,0	20	55,6	115	39,2	
ESBL							>0,999*
Negativo	244	97,2	34	97,1	278	97,2	
Positivo	7	2,8	1	2,9	8	2,8	

Resultado do teste qui-quadrado; * Resultado do teste exato de Fisher

4.8.4 Análise da sensibilidade à *E. coli* de acordo com a presença ou não de DM nas pacientes do grupo 1

A análise do padrão de sensibilidade à *E. coli*, de acordo com a ausência ou presença de DM nas pacientes do grupo 1, demonstrou diferença estatisticamente significativa aos antimicrobianos ácido nalidíxico (81,0% e 50,0%, respectivamente; $p=0,015$), ciprofloxacina (85,5% e 46,7%, respectivamente; $p=0,001$), gentamicina (97,0% e 80,0%, respectivamente; $p=0,023$), levofloxacina (86,5% e 53,8%, respectivamente; $p=0,008$), e norfloxacina (92,5% e 40,0%, respectivamente; $p=0,013$). Observamos também que AAC apresentou sensibilidade de 96,5% nas pacientes sem DM e 100,0% nas com DM ($p>0,999$) e nitrofurantoína apresentou sensibilidade de 99,2% e 92,3%, respectivamente ($p=0,187$).

Tabela 21 – Padrão de sensibilidade dos antibióticos à *E. coli* de acordo com a presença de DM no grupo 1

Antibiótico	DM				Total		p
	Não		Sim				
	N	%	N	%	N	%	
ÁCIDO NALIDÍXICO							0,015*
Sensível	102	81,0	7	50,0	109	77,9	
Resistente	24	19,0	7	50,0	31	22,1	
AMICACINA							>0,999
Sensível	124	100,0	15	100,0	139	100,0	
AAC							>0,999*
Sensível	111	96,5	13	100,0	124	96,9	
Resistente	4	3,5	0	0,0	4	3,1	
AMPICILINA							0,936
Sensível	65	48,9	7	50,0	72	49,0	
Resistente	68	51,1	7	50,0	75	51,0	
CEFALOTINA							>0,999*
Sensível	92	82,9	11	84,6	103	83,1	
Resistente	19	17,1	2	15,4	21	16,9	
CEFEPIME							>0,999*
Sensível	116	95,9	15	100,0	131	96,3	
Resistente	5	4,1	0	0,0	5	3,7	
CEFOTAXIME							>0,999*
Sensível	91	94,8	10	100,0	101	95,3	
Resistente	5	5,2	0	0,0	5	4,7	
CEFOXITINA							>0,999*
Sensível	96	99,0	10	100,0	106	99,1	
Resistente	1	1,0	0	0,0	1	0,9	
CEFTAZIDIMA							>0,999*
Sensível	93	94,9	11	100,0	104	95,4	
Resistente	5	5,1	0	0,0	5	4,6	
CIPROFLOXACINA							0,001*
Sensível	115	85,8	7	46,7	122	81,9	
Resistente	19	14,2	8	53,3	27	18,1	
GENTAMICINA							0,023*
Sensível	129	97,0	12	80,0	141	95,3	
Resistente	4	3,0	3	20,0	7	4,7	
LEVOFLOXACINA							0,008*
Sensível	109	86,5	7	53,8	116	83,5	
Resistente	17	13,5	6	46,2	23	16,5	
NITROFURANTOÍNA							0,187*
Sensível	119	99,2	12	92,3	131	98,5	
Resistente	1	0,8	1	7,7	2	1,5	
NORFLOXACINA							0,013*
Sensível	37	92,5	2	40,0	39	86,7	
Resistente	3	7,5	3	60,0	6	13,3	
PIPERACILINA+TAZOBACTAM							>0,999
Sensível	88	100,0	11	100,0	99	100,0	
SMT							0,214
Sensível	79	63,2	7	46,7	86	61,4	
Resistente	46	36,8	8	53,3	54	38,6	
ESBL							>0,999*
Negativo	127	96,9	14	100,0	141	97,2	
Positivo	4	3,1	0	0,0	4	2,8	

Resultado do teste qui-quadrado; * Resultado do teste exato de Fisher

4.8.5 Análise da sensibilidade à *E. coli* de acordo com a presença ou não de DM nas pacientes do grupo 2

Ao avaliarmos o padrão de sensibilidade da *E. coli* aos antimicrobianos de acordo com a ausência ou presença de DM nas pacientes do grupo 2, não identificamos diferença significativa. Podemos observar que a AAC apresentou

sensibilidade de 97,6% e 93,3% nas pacientes sem e com DM, respectivamente ($p=0,468$); ampicilina apresentou sensibilidade de 42,9% e 40,0% respectivamente ($p=0,822$); ciprofloxacina teve sensibilidade de 79,0% e 70,0%, respectivamente ($p=0,543$); SMT apresentou sensibilidade de 61,7% e 40,0%, respectivamente ($p=0,091$). Já nitrofurantoína demonstrou sensibilidade de 100,0% em ambos os grupos.

Tabela 22 – Padrão de sensibilidade dos antibióticos à *E. coli* de acordo com a presença de DM no grupo 2

Antibiótico	DM				Total		p
	Não		Sim				
	N	%	N	%	N	%	
ACIDO NALIDIXICO							0,239
Sensível	40	74,1	12	60,0	52	70,3	
Resistente	14	25,9	8	40,0	22	29,7	
AMICACINA							>0,999
Sensível	62	100,0	20	100,0	82	100,0	
AAC							0,468*
Sensível	40	97,6	14	93,3	54	96,4	
Resistente	1	2,4	1	6,7	2	3,6	
AMPICILINA							0,822
Sensível	27	42,9	8	40,0	35	42,2	
Resistente	36	57,1	12	60,0	48	57,8	
CEFALOTINA							0,748*
Sensível	44	77,2	12	70,6	56	75,7	
Resistente	13	22,8	5	29,4	18	24,3	
CEFEPIME							>0,999*
Sensível	58	96,7	19	95,0	77	96,3	
Resistente	2	3,3	1	5,0	3	3,8	
CEFOTAXIME							>0,999*
Sensível	37	94,9	12	92,3	49	94,2	
Resistente	2	5,1	1	7,7	3	5,8	
CEFOXITINA							>0,999
Sensível	36	100,0	13	100,0	49	100,0	
CEFTAZIDIMA							>0,999*
Sensível	37	94,9	12	92,3	49	94,2	
Resistente	2	5,1	1	7,7	3	5,8	
CIPROFLOXACINA							0,543*
Sensível	49	79,0	14	70,0	63	76,8	
Resistente	13	21,0	6	30,0	19	23,2	
GENTAMICINA							0,079*
Sensível	61	96,8	16	84,2	77	93,9	
Resistente	2	3,2	3	15,8	5	6,1	
LEVOFLOXACINA							0,516*
Sensível	44	81,5	14	73,7	58	79,5	
Resistente	10	18,5	5	26,3	15	20,5	
NITROFURANTOÍNA							>0,999
Sensível	55	100,0	19	100,0	74	100,0	
NORFLOXACINA							>0,999*
Sensível	20	83,3	6	85,7	26	83,9	
Resistente	4	16,7	1	14,3	5	16,1	
PIPERACILINA+TAZOBACTAM							>0,999*
Sensível	36	94,7	11	91,7	47	94,0	
Resistente	2	5,3	1	8,3	3	6,0	
SMT							0,091
Sensível	37	61,7	8	40,0	45	56,3	
Resistente	23	38,3	12	60,0	35	43,8	
ESBL							>0,999*
Negativo	60	96,8	19	95,0	79	96,3	
Positivo	2	3,2	1	5,0	3	3,7	

Resultado do teste qui-quadrado; * Resultado do teste exato de Fisher

4.8.6 Análise da sensibilidade de *E. coli* de acordo com a presença ou não de DM nas pacientes do grupo 3

Ao analisarmos o padrão de sensibilidade aos antimicrobianos da *E. coli* de acordo com a ausência ou presença de DM, não identificamos diferença significativa (tabela 23).

Tabela 23 – Padrão de sensibilidade dos antibióticos à *E. coli* de acordo com a presença de DM no grupo 3

Antibiótico	DM				Total		p
	Não		Sim				
	N	%	N	%	N	%	
ÁCIDO NALIDÍXICO							>0,999*
Sensível	58	82,9	1	100,0	59	83,1	
Resistente	12	17,1	0	0,0	12	16,9	
AMICACINA							>0,999*
Sensível	69	93,2	1	100,0	70	93,3	
Resistente	5	6,8	0	0,0	5	6,7	
AAC							>0,999*
Sensível	64	94,1	1	100,0	65	94,2	
Resistente	4	5,9	0	0,0	4	5,8	
AMPICILINA							0,469*
Sensível	29	46,0	1	100,0	30	46,9	
Resistente	34	54,0	0	0,0	34	53,1	
CEFALOTINA							>0,999*
Sensível	51	83,6	1	100,0	52	83,9	
Resistente	10	16,4	0	0,0	10	16,1	
CEFEPIME							>0,999*
Sensível	69	97,2	1	100,0	70	97,2	
Resistente	2	2,8	0	0,0	2	2,8	
CEFOTAXIME							>0,999*
Sensível	56	96,6	1	100,0	57	96,6	
Resistente	2	3,4	0	0,0	2	3,4	
CEFOXITINA							>0,999*
Sensível	46	95,8	1	100,0	47	95,9	
Resistente	2	4,2	0	0,0	2	4,1	
CEFTAZIDIMA							>0,999*
Sensível	46	95,8	1	100,0	47	95,9	
Resistente	2	4,2	0	0,0	2	4,1	
CIPROFLOXACINA							>0,999*
Sensível	66	86,8	1	100,0	67	87,0	
Resistente	10	13,2	0	0,0	10	13,0	
GENTAMICINA							>0,999*
Sensível	75	98,7	1	100,0	76	98,7	
Resistente	1	1,3	0	0,0	1	1,3	
LEVOFLOXACINA							>0,999*
Sensível	63	88,7	1	100,0	64	88,9	
Resistente	8	11,3	0	0,0	8	11,1	
NITROFURANTOÍNA							>0,999*
Sensível	67	98,5	1	100,0	68	98,6	
Resistente	1	1,5	0	0,0	1	1,4	
NORFLOXACINA							a
Sensível	21	84,0	0	0	21	84,0	
Resistente	4	16,0	0	0	4	16,0	
PIPERACILINA+TAZOBACTAM							a
Sensível	45	100,0	1	100,0	46	100,0	
SMT							>0,999*
Sensível	46	63,9	1	100,0	47	64,4	
Resistente	26	36,1	0	0,0	26	35,6	
ESBL							>0,999*
Negativo	57	98,3	1	100,0	58	98,3	
Positivo	1	1,7	0	0,0	1	1,7	

* Resultado do teste exato de Fisher; a - Não é possível calcular

4.9 Análise de regressão logística para avaliação da resistência aos antimicrobianos

Realizamos regressão logística para avaliarmos a influência das três características clínicas testadas (presença de ITU de repetição, faixa etária ≥ 50 anos e DM) no padrão de resistência bacteriana ao ácido nalidíxico, AAC, cefoxitina, ciprofloxacina, gentamicina, levofloxacina, nitrofurantoína e SMT, de acordo com a flora geral das pacientes e das infecções por *E. coli* (tabela 24). Dos antibióticos testados, apenas cefoxitina não foi influenciada pelos fatores analisados, sendo que seu padrão de resistência foi independente dos mesmos. Observamos que a chance de resistência ao ácido nalidíxico nas pacientes com ITU de repetição foi 3,62 vezes maior em relação às pacientes sem ITU de repetição no total de pacientes, e 4,18 vezes maior nas pacientes que apresentaram infecção por *E. coli* ($p < 0,001$). A AAC apresentou chance de resistência 9,02 maior nas pacientes com ITU de repetição por *E. coli* ($p = 0,009$), quando comparadas às pacientes sem tal histórico. Identificamos também que a presença de ITU de repetição aumentou a chance de resistência à ciprofloxacina e à levofloxacina em 4,72 e 5,27, respectivamente, na flora total ($p < 0,001$), e 7,40 e 7,74, aos mesmos antibióticos, respectivamente, quando analisada somente infecções por *E. coli* ($p < 0,001$). Gentamicina apresentou uma chance de resistência aumentada de 5,38 ($p = 0,009$) e 6,17 ($p = 0,010$) em pacientes diabéticas quando avaliamos tanto a flora geral quanto em infecções por *E. coli*, respectivamente. A nitrofurantoína apresentou aumento de chance de resistência de 2,84 ($p = 0,037$) nas pacientes ≥ 50 anos, quando analisada a flora geral. SMT teve chance de resistência elevada (1,76, $p = 0,041$) nas pacientes com ITU de repetição por *E. coli*. O aumento de resistência aos antibióticos não dependeu do grupo de análise.

Tabela 24 – Resultados dos modelos de regressão logística múltipla para resistência aos antibióticos de interesse para todas as infecções e para *E. coli*

Antibiótico	Variável	Total				<i>Escherichia coli</i>			
		OR	IC (95%)		p	OR	IC (95%)		p
			Inferior	Superior			Inferior	Superior	
Ácido Nalidixico	Faixa etária (≥ 50 anos)	1,36	0,71	2,63	0,358	1,33	0,67	2,64	0,418
	DM	1,49	0,64	3,49	0,360	1,59	0,66	3,85	0,307
	ITU Repetição	3,62	1,94	6,77	<0,001	4,18	2,15	8,14	<0,001
	Grupo 1 (referência)	1,00				1,00			
	Grupo 2	1,26	0,61	2,59	0,528	1,25	0,59	2,64	0,558
	Grupo 3	1,48	0,60	3,66	0,399	1,21	0,47	3,17	0,691
AAC	Faixa etária (≥ 50 anos)	0,88	0,28	2,80	0,831	0,39	0,07	2,15	0,278
	DM	1,04	0,20	5,48	0,968	1,05	0,11	10,26	0,969
	ITU Repetição	2,34	0,80	6,82	0,119	9,02	1,75	46,57	0,009
	Grupo 1 (referência)	1,00				1,00			
	Grupo 2	0,72	0,19	2,68	0,624	1,25	0,21	7,65	0,806
	Grupo 3	1,66	0,41	6,84	0,480	3,06	0,46	20,39	0,248
Cefoxitina	Faixa etária (≥ 50 anos)	1,24	0,27	5,80	0,785	1,35	0,10	18,10	0,821
	DM	1,90	0,29	12,57	0,505	#			0,998
	ITU Repetição	1,39	0,35	5,54	0,637	#			0,996
	Grupo 1 (referência)	1,00				1,00			
	Grupo 2	0,68	0,12	3,99	0,671	#			0,997
	Grupo 3	2,62	0,41	16,69	0,307	#			0,997
Ciprofloxacina	Faixa etária (≥ 50 anos)	1,29	0,65	2,55	0,473	1,30	0,62	2,72	0,485
	DM	1,95	0,84	4,54	0,121	1,85	0,74	4,62	0,189
	ITU Repetição	4,72	2,38	9,35	<0,001	7,40	3,39	16,16	<0,001
	Grupo 1 (referência)	1,00				1,00			
	Grupo 2	1,48	0,71	3,05	0,294	1,61	0,73	3,52	0,235
	Grupo 3	2,27	0,91	5,68	0,079	1,50	0,54	4,15	0,441
Gentamicina	Faixa etária (≥ 50 anos)	1,59	0,42	6,09	0,498	1,26	0,31	5,14	0,752
	DM	5,38	1,53	18,95	0,009	6,17	1,56	24,43	0,010
	ITU Repetição	1,22	0,39	3,81	0,738	2,13	0,59	7,75	0,250
	Grupo 1 (referência)	1,00				1,00			
	Grupo 2	1,07	0,32	3,55	0,917	1,62	0,43	6,01	0,475
	Grupo 3	0,42	0,04	4,17	0,458	0,67	0,06	7,17	0,744
Levofloxacina	Faixa etária (≥ 50 anos)	1,40	0,67	2,93	0,377	1,37	0,62	3,02	0,434
	DM	1,36	0,52	3,57	0,534	1,44	0,53	3,92	0,479
	ITU Repetição	5,27	2,48	11,17	<0,001	7,74	3,26	18,39	<0,001
	Grupo 1 (referência)	1,00				1,00			
	Grupo 2	1,57	0,69	3,55	0,281	1,69	0,72	3,99	0,227
	Grupo 3	1,94	0,70	5,40	0,203	1,40	0,46	4,31	0,555
Nitrofurantoina	Faixa etária (≥ 50 anos)	2,84	1,07	7,54	0,037	4,35	0,30	62,31	0,280
	DM	0,25	0,03	2,06	0,199	3,37	0,19	59,92	0,407
	ITU Repetição	0,92	0,34	2,48	0,863	3,04	0,25	37,69	0,386
	Grupo 1 (referência)	1,00				1,00			
	Grupo 2	1,81	0,54	6,08	0,337	#			0,997
	Grupo 3	1,22	0,27	5,54	0,797	#			0,997
SMT	Faixa etária (≥ 50 anos)	1,01	0,58	1,75	0,984	1,07	0,60	1,91	0,817
	DM	1,68	0,78	3,62	0,185	1,74	0,78	3,92	0,179
	ITU Repetição	1,64	0,98	2,73	0,058	1,76	1,03	3,03	0,041
	Grupo 1 (referência)	1,00				1,00			
	Grupo 2	1,18	0,64	2,16	0,601	1,13	0,60	2,15	0,701
	Grupo 3	1,10	0,52	2,33	0,800	1,10	0,51	2,40	0,803

Não é possível estimar pelo baixo número de resistência ao medicamento nas categorias

5 DISCUSSÃO

Este estudo apresentou uma análise das infecções urinárias não complicadas em mulheres atendidas no HCFMUSP entre 2007 e 2012. Esta análise uni-institucional envolveu uma coorte significativa de pacientes e amostras (N=493), inclusive maior que a de estudo japonês multicêntrico nacional (N=387)⁴¹. Outro estudo multicêntrico que envolveu o Brasil e a Europa (ARESC)³⁸ incluiu 524 pacientes nacionais, porém com amostras de sete centros brasileiros, enviadas congeladas à Europa, onde foram analisadas e os resultados publicados em conjunto com as amostras europeias. Os outros dois estudos nacionais publicados em língua inglesa sobre a flora e sensibilidade em ITU envolveram também crianças e homens^{43, 44}. Não existem outros estudos semelhantes, exclusivamente nacionais, publicados em literatura de língua inglesa.

A análise das infecções urinárias não complicadas em mulheres atendidas no HCFMUSP demonstrou que pacientes atendidas no Setor de Pronto-Socorro e no Ambulatório têm características microbiológicas diferentes. Além disso, o histórico de ITU de repetição e a presença de DM influenciaram no padrão de sensibilidade destas bactérias, levando a uma diminuição estatisticamente significativa a vários antimicrobianos. Os antibióticos de uso oral que tiveram suas sensibilidades pouco modificadas nessas condições foram a AAC e principalmente a nitrofurantoína.

O HCFMUSP é um hospital público quaternário e desta forma habitualmente atende pacientes clinicamente mais complexos que pacientes da rede primária básica do Sistema Único de Saúde. Desta forma, as pacientes com ITU não complicada atendidas no Pronto-Socorro de Urologia do HCFMUSP (grupos 1 e 3) apresentavam características clinico-laboratoriais diferentes das atendidas no Ambulatório de Urologia do HCFMUSP (grupo 2). O grupo 2 apresentou proporcionalmente paciente mais idosas e com maior frequência de ITU de repetição e DM em relação aos outros grupos, podendo

ser considerado um grupo representativo de hospital quaternário. Já os grupos 1 e 3 eram compostos de pacientes atendidas em caráter de urgência que procuraram tratamento por uma doença aguda, representando assim, em geral, pacientes comunitárias. A média de idade das pacientes avaliadas foi de 44,2 anos; outros estudos de características semelhantes ao nosso apresentavam média de idade de 39,0 a 49,1 anos³⁸⁻⁴¹. A média de idade das pacientes do grupo 3 foi de 36 anos, com predomínio de paciente < 50 anos (81,2%); sabe-se que após os 15 anos de idade, há um aumento na incidência de pielonefrite em mulheres, com um pico entre os 25-30 anos, seguida de leve queda na incidência e estabilização da mesma⁵⁰. Identificamos um predomínio de mulheres < 50 anos com pielonefrite em nosso estudo, compatível com a literatura^{36, 50}.

O período de análise (seis anos) pode ser um fator que tenha contribuído para atenuar ou ocultar eventuais flutuações no padrão de sensibilidade. No entanto, caso um período de análise menor fosse realizado, os resultados poderiam ser diferentes por diminuição da amostra e perda de poder estatístico. Além disso, o fato do estudo ser retrospectivo impossibilitou a coleta de todos os dados desejados. Desta forma, a análise comparativa em algumas situações foi realizada com uma coorte de pacientes menor que a inicial, porém com dados completos.

A cultura de urina foi analisada no Laboratório de Microbiologia do HCFMUSP, de acordo com os padrões da CLSI⁴⁹. Sabe-se que a CLSI é atualizada anualmente e muitas vezes podem ocorrer mudanças nos valores de corte de sensibilidade e resistência. Além disso, houve mudança nos cartões de análise automatizada de antibiograma no período estudado, seja por mudanças na CLSI, seja por fatores estruturais do Laboratório. Desta forma, os antimicrobianos testados não foram uniformes, o que pode introduzir um viés de seleção e diagnóstico nos resultados; dentre todos antibióticos, a ceftriaxone e a norfloxacin foram as que apresentaram os menores números absolutos de amostras para análise. Neste estudo consideramos se o antibiótico era “Sensível”, “Resistente” ou “Intermediário” de acordo com os pontos de corte recomendados à época da cultura de urina, independente do

valor absoluto de CIM; esta classificação foi inclusive utilizada para se orientar a terapêutica das pacientes à época. Outros estudos apresentaram de maneira semelhante seus resultados, não especificando o valor da CIM^{43, 44, 51, 52}. A padronização dos antibióticos testados foi definida pelo próprio Laboratório. Não houve modificação da rotina do Laboratório, uma vez que a análise das amostras foi retrospectiva e não intervencionista. Alguns estudos internacionais sobre ITU não complicada em mulheres investigaram o padrão de sensibilidade da fosfomicina e da pivmecilinam. Em nosso estudo, tais drogas não foram testadas no antibiograma; no caso da fosfomicina, esta não é padronizada no Laboratório por recomendação da CLSI⁴⁹; além disso, à época das análises, não havia valores de CIM estabelecidos a todos os antibióticos, assim como a todas as bactérias. Já a pivmecilinam não é disponível em nosso país.

E. coli foi a bactéria mais comum em todos os grupos, mas proporcionalmente maior nas pacientes com pielonefrite - grupo 3 (75,5% x 70,5% x 87,3%, respectivamente nos três grupos; $p=0,004$). Este resultado é comparável a outros estudos na literatura, que identifica frequência de 68,1 a 83,8% de *E. coli* como agente etiológico em cistites⁴⁶, e de 80 a 90% de *E. coli* como agente principal de pielonefrites não complicada^{4, 18}. Este aumento de frequência de *E. coli* em pielonefrites pode ser explicado pelo fato de *E. coli* ser potencialmente mais patogênica que as outras bactérias^{27, 53}. *S. saprophyticus* apresentou também frequência estatisticamente maior no grupo 1 em relação aos demais (10,0% x 2,7% x 2,0%, respectivamente nos três grupos; $p=0,004$), sendo o segundo agente etiológico mais frequente em cistites (6,7%), refletindo a caracterização do grupo 1 como sendo representativa de pacientes com ITU não complicada comunitária. A literatura apresenta dados de frequência deste agente bastante variável. Alguns estudos apresentam resultados semelhantes ao nosso^{38, 41, 54}, enquanto que outros estudos não identificam *S. saprophyticus* como segundo agente etiológico mais comum^{35, 40, 44, 52}. Uma das possíveis causas é que esta bactéria é mais encontrada em pacientes jovens^{35, 38, 41, 44, 46, 54}, o que corresponde aos resultados do grupo 1.

Observamos também a presença de ITU não complicada causada por dois agentes etiológicos isolados em cultura. Esta situação ocorreu em 7,47%

dos casos no grupo 1, 7,27% no grupo 2 e 4,9% no grupo 3. Este achado pode ocorrer em 5% dos casos⁶ e a associação mais comum é de duas bactérias Gram negativas⁵⁵. Em alguns casos, a presença de duas bactérias pode corresponder ao agente etiológico verdadeiro associado a outro que possivelmente contaminou a coleta, principalmente quando o segundo agente não está associado tradicionalmente à infecção do trato urinário. Entretanto, o real significado de dois agentes etiológicos ainda não é bem compreendido, principalmente quando ambos agentes estão habitualmente relacionados à ITU. Uma possível interpretação é que um dos agentes estivesse previamente colonizando o trato urinário, porém sem sintomas (bacteriúria assintomática) e a invasão bacteriana por um segundo agente ocasionou a infecção sintomática.

Em nosso estudo, identificamos uma frequência de bactérias produtoras de ESBL de 2,6% e 4,1% nas cistites e pielonefrites, respectivamente. Estudo multicêntrico japonês⁴¹, publicado em 2013, sobre cistites identificou frequência de 4,7% de cepas produtoras ESBL, enquanto que outros autores relataram frequência de 1,1% e 1,4%^{40, 56}.

A análise do padrão de sensibilidade é de extrema importância para o tratamento individual das pacientes, mas também na identificação das características de susceptibilidade e resistência aos antimicrobianos. Tais informações são de utilidade epidemiológica para formulação de guias terapêuticos contemporâneos, principalmente para o tratamento empírico de infecções urinárias não complicadas, dada sua prevalência na população. Em geral, os antimicrobianos que apresentam sensibilidade superior a 90% são preferencialmente indicados no tratamento empírico das cistites simples, sem necessidade de se coletar cultura de urina¹⁴. Alguns autores, no entanto, consideram sensibilidade superior a 80% suficiente para indicação no tratamento empírico²⁸. McQuinston Haslund *et al.*⁴², em 2013, avaliando guias terapêuticos locais de seis países europeus para cistites simples, identificaram que metade deles consideravam alguns antibióticos com padrão de sensibilidade entre 80 a 90% como de primeira escolha para tratamento

empírico. Já em casos de pielonefrite, o padrão de sensibilidade superior a 90% é consenso^{14, 16, 28, 42}.

Ao analisarmos o padrão geral de sensibilidade bacteriana dos três grupos, identificamos que as pacientes do grupo 2 têm sensibilidade estatisticamente menor à AAC, devido principalmente ao padrão intermediário no antibiograma. Amicacina também se mostrou com sensibilidade estatisticamente diminuída nas pacientes do grupo 3. Podemos identificar também que as fluoroquinolonas, utilizadas como um dos principais antimicrobianos no tratamento de ITU nas últimas duas décadas^{3, 25, 57, 58}, apresentaram sensibilidade geral nos três grupos variando de 79,8% a 84,3%, enquanto que nitrofurantoína apresentou sensibilidade de 87,2% a 91,2%. SMT, também considerada como droga de escolha na década de 90 e em alguns estudos da primeira década deste século^{25, 57-59}, apresentou sensibilidade geral inferior a 70%, impedindo sua recomendação atual como primeira escolha. No estudo ARESC³⁸, em 2008, os dados referentes ao Brasil demonstraram sensibilidade de 89,0% à ciprofloxacina, 84,1% à nitrofurantoína e 78,7% à AAC.

Após a análise geral de sensibilidade, realizamos análise específica da sensibilidade dos antibióticos à *E. coli* nos três grupos. Dentre os antibióticos de uso oral que apresentaram sensibilidade superior a 90% encontram-se AAC e nitrofurantoína, o que limita um possível tratamento empírico de ITU por *E. coli* a estes antimicrobianos; as fluoroquinolonas apresentaram sensibilidade variando de 76,8% a 87,1%. No estudo ARESC⁴⁶, em 2009, os dados referentes ao Brasil demonstraram sensibilidade à *E. coli* de 79,4% à AAC (e 14,7% de padrão intermediário), 89,2% à ciprofloxacina e 94,3% à nitrofurantoína.

Existem poucos estudos recentes que analisaram o padrão de sensibilidade das pacientes com pielonefrite. Wagenlehner *et al.*⁵ em 2009 sugeriram a necessidade de novos estudos para validar o tratamento empírico, uma vez que os guias de tratamento atuais^{14, 28} extrapolam os achados nos casos de cistite simples para orientar a terapia antimicrobiana em pielonefrite. Czaja *et al.*¹⁸, em 2007, identificaram sensibilidade elevada à ciprofloxacina (>

90%) para o tratamento de pielonefrite, assim como à gentamicina, porém em análise realizada há mais de uma década. Os atuais guias de tratamento europeu¹⁴ e americano²⁸ recomendam a ciprofloxacina como antimicrobiano de escolha no tratamento empírico de pielonefrite em mulheres. Em nosso estudo, a ciprofloxacina apresentou sensibilidade de 81,8% no geral e de 84,3% nas pielonefrites por *E. coli*. Já cefepime, ceftriaxone e gentamicina obtiveram sensibilidade > 90% tanto na análise da flora geral quanto nas pielonefrites por *E. coli*, apresentado assim resultados que as qualificariam como de escolha no tratamento empírico da pielonefrite. É necessário ressaltar que o número de amostras testadas para ceftriaxone foi inferior aos outros antibióticos citados, apesar do elevado perfil de sensibilidade (> 94,3%).

Em situações de ITU de repetição, os guias de tratamento recomendam rotineiramente a coleta de cultura de urina^{14, 28}. Em geral, esta recomendação se deve ao fato de ocorrer mudança no padrão habitual de sensibilidade quando comparado a episódios isolados de cistite simples. Ao analisarmos a flora bacteriana das pacientes sem e com histórico de ITU de repetição, identificamos que *E. coli* foi a bactéria mais frequente, associada a uma diminuição na frequência de *S. saprophyticus* nos casos de ITU de repetição. Quanto ao padrão de sensibilidade das pacientes sem e com ITU de repetição, o único antibiótico utilizado por via oral que não apresentou diminuição significativa de sensibilidade foi a nitrofurantoína. Quando analisamos especificamente o padrão de sensibilidade somente à *E. coli*, identificamos novamente uma diminuição estatisticamente significativa no padrão de sensibilidade à maioria dos antibióticos, com exceção de amicacina, nitrofurantoína e piperaciclina+tazobactam. A AAC, apesar de apresentar diminuição estatisticamente significativa de sua sensibilidade em ITU de repetição, ainda assim a manteve acima de 90%. Desta forma, de acordo com nossos resultados, nitrofurantoína e AAC apresentaram sensibilidade que as qualificariam como antibióticos de escolha para iniciar o tratamento empírico de novos episódios de cistite em paciente com histórico de ITU de repetição, principalmente por *E. coli*. O estudo ARESC⁴⁶, em 2009, comparou o padrão de sensibilidade à *E. coli* em pacientes sem e com ITU de repetição e identificou

resultados semelhantes ao nosso, com manutenção do padrão de sensibilidade da AAC, fosfomicina, pivmecilinam e nitrofurantoína, enquanto que ácido nalidíxico, ampicilina e ciprofloxacina apresentaram diminuição de sensibilidade, apesar de testes estatísticos identificarem diferença apenas à ciprofloxacina ($p < 0,001$). Vellinga *et al.*⁶⁰ em 2010 realizaram estudo retrospectivo analisando o padrão de resistência à *E. coli* de 3.413 pacientes que apresentaram cistite no período de duas semanas a um ano após um primeiro episódio. A resistência geral da *E. coli* à ampicilina, AAC, ciprofloxacina, nitrofurantoína e SMT foi de 60,7%, 23,9%, 5,7%, 2,6% e 26,4%, respectivamente. Ao analisar os resultados de sensibilidade no caso de uma nova ITU em três meses, caso o antibiótico fosse resistente na primeira infecção, sua chance de continuar resistente à ampicilina, AAC, ciprofloxacina, nitrofurantoína e SMT foi de 84,9%, 54,5%, 83,8%, 20,2% e 78,3%, respectivamente; quando este novo episódio de cistite ocorre nove a doze meses após o primeiro, caso o antibiótico fosse resistente inicialmente, sua chance de continuar resistente à ampicilina, AAC, ciprofloxacina, nitrofurantoína e SMT foi de 75,9%, 43,1%, 43,4%, 5,7% e 59,2%, respectivamente. Os autores concluíram que em ITU de repetição, a nitrofurantoína pode ser uma medicação importante no tratamento, uma vez que apresentou melhora no perfil de sensibilidade entre uma infecção e outra mais rapidamente que os outros antimicrobianos.

Ao analisarmos o padrão de sensibilidade à *E. coli* de acordo com a ausência ou presença de ITU de repetição em cada grupo, identificamos que o grupo 2 apresentou diminuição significativa apenas à ampicilina. Tal fato pode refletir o perfil das pacientes deste grupo, formado por mulheres mais idosas e com maior frequência de DM, situação habitual de um ambulatório de hospital quaternário, com maior chance de uso de antibióticos por outro motivo. Já no grupo 1, como eram pacientes comunitárias que procuraram tratamento agudo em Pronto-Socorro, houve maior número de antimicrobianos que tiveram suas sensibilidades significativamente diminuídas (ácido nalidíxico, AAC, ampicilina, cefalotina, cefepime, cefotaxime, ceftazidima, ciprofloxacina, levofloxacina, nitrofurantoína, norfloxacina e SMT), além de aumento de bactérias produtoras

de ESBL. Em relação ao grupo 3, apesar de apenas levofloxacina ter apresentado sensibilidade estatisticamente menor, houve diminuição da sensibilidade aos outros antibióticos, porém a significância estatística pode não ter sido atingida pelo número insuficiente de pacientes para comparação.

O climatério é um fator de risco conhecido para ITU não complicada. Neste período, há uma diminuição dos hormônios estrogênicos circulantes, o que provoca uma diminuição dos lactobacilos da flora vaginal e consequente aumento do pH, favorecendo a colonização bacteriana, etapa que precede a ascensão uretral²³. Pelo caráter retrospectivo de nosso estudo, não foi possível identificar se as pacientes se encontravam em idade fértil ou no climatério. Desta forma, analisamos as pacientes de acordo com a faixa etária; esta metodologia também já foi utilizada em outros estudos semelhantes^{35, 37}. Sabe-se que a média de idade de ocorrência da menopausa é de 51 anos, tanto em população estrangeira quanto nacional⁶¹⁻⁶³. Ao analisarmos o padrão de sensibilidade à *E. coli* nas pacientes com idade < 50 anos comparadas as pacientes com idade ≥ 50 anos, identificamos que houve uma diminuição na sensibilidade ao ácido nalídixico, ciprofloxacina e gentamicina. Não encontramos, porém, diferença estatística ao analisarmos AAC e nitrofurantoína; não obstante, estes mesmo antimicrobianos apresentavam sensibilidade superior a 90% nas faixas etárias consideradas, demonstrando potencial uso nesta população. Linhares *et al.*⁵², em 2013, identificaram aumento de resistência bacteriana aos antibióticos em pacientes idosas, porém não especificou a quais antimicrobianos, diferentemente do presente estudo. O estudo NAUTICA³⁷, em 2005, analisando o padrão de sensibilidade global aos antimicrobianos ampicilina, ciprofloxacina, levofloxacina, nitrofurantoína e SMT em pacientes ≤ 50 anos e > 50 anos, identificou resistência aumentada à ciprofloxacina e levofloxacina. Resultado semelhante foi encontrado no estudo NAUTICA⁴⁵, em 2006, que analisou o padrão de sensibilidade de *E. coli* aos mesmos antimicrobianos e identificou resistência significativamente aumentada à ciprofloxacina e levofloxacina nas pacientes idosas ≥ 65 anos em relação às outras faixas etárias ($p < 0,05$). Ao analisarmos o padrão de sensibilidade à *E. coli* em cada grupo separadamente, não identificamos diferença de

sensibilidade entre pacientes com idade < 50 anos e ≥ 50 anos nos grupos 1 e 2; no grupo 3, houve diferença estatisticamente significativa apenas ao ácido nalidíxico. Ao separarmos por grupos, fracionamos a amostra, principalmente no grupo 3, o que possivelmente tornou as diferenças de sensibilidade à *E. coli* influenciadas pela idade estatisticamente não significantes.

Diabetes mellitus é uma doença crônica cuja prevalência global em mulheres adultas em 2008 foi de 9,2%⁶⁴. A DM é fator de risco para diversas doenças, incluindo ITU^{65, 66}. DM aumenta a frequência de bacteriúria assintomática de 4,5% para 12,2%, quando comparada a pacientes normais e predispõe a ITU⁶⁷. Em nosso estudo, além de identificarmos maior frequência de pacientes diabéticas no grupo 2, identificamos que nas cistites simples, *E. faecalis* foi o segundo agente etiológico mais frequente no lugar de *S. saprophyticus*. Boyko *et al.*³², em 2005, identificaram que *K. pneumoniae* e *Enterococcus* spp têm suas frequências aumentadas nas pacientes diabéticas com bacteriúria assintomática, porém tal modificação não foi observada em situação de ITU, possivelmente demonstrando que estas bactérias colonizam mais facilmente nesta situação, mas não apresentam a mesma patogenicidade da *E. coli*. Sabe-se também que diabéticos têm risco aumentado de infecções por patógenos não habituais³². Ao analisarmos o padrão de sensibilidade da *E. coli* em pacientes sem e com DM, identificamos diminuição de sensibilidade ao ácido nalidíxico, ciprofloxacina, gentamicina, levofloxacina e SMT nas diabéticas. Esta mesma análise, realizada em cada um dos três grupos individualmente, demonstrou que não houve diferença de sensibilidade à *E. coli* em pacientes sem e com DM no grupo 2. Já no grupo 1, houve diminuição estatisticamente significativa aos mesmos antibióticos citados (ácido nalidíxico, ciprofloxacina, gentamicina, levofloxacina e SMT). Uma possível explicação para este fato é que as pacientes não diabéticas do grupo 2, por serem mais idosas e representarem pacientes de hospital quaternário, que procuram e demandam mais cuidados médicos, já apresentavam padrão de resistência ligeiramente inferior em relação às pacientes não diabéticas do grupo 1, e desta forma, apesar de ocorrer diminuição de sensibilidade, não houve significância estatística. A análise do grupo 3 foi prejudicada devido ao número

de pacientes ser insuficiente. Outra limitação foi que, devido ao caráter retrospectivo, não foi possível avaliar se a DM era tipo 1 ou 2, assim como o grau de controle da mesma e o tempo de evolução da doença. No entanto, Boyko *et al.*⁶⁵, em 2002, demonstraram que o risco de ITU não aumenta pelo fato da DM ser tipo 1 ou 2, estar controlada ou não e pelo tempo de evolução.

Realizamos análise de regressão logística para identificar possíveis fatores que poderiam influenciar os resultados de sensibilidade. Quando consideramos o perfil de sensibilidade da flora bacteriana geral, identificamos que pacientes com histórico de ITU de repetição tiveram chance maior de resistência ao ácido nalidíxico, ciprofloxacina e levofloxacina; já nos casos de *E. coli*, acrescenta-se a esta lista a AAC e SMT. Apesar do bom desempenho da cefoxitina, este antibiótico é utilizado em geral para rastrear cepas produtoras de ESBL no momento da realização dos testes de sensibilidade, uma vez que este antibiótico é hidrolisado na presença da enzima AmpC beta-lactamase^{68, 69}. Desta forma, a nitrofurantoína pode ser uma opção antimicrobiana de escolha no tratamento inicial das cistites em nosso meio, mesmo nas pacientes com histórico de ITU de repetição, pois apresentaram menor chance de resistência antimicrobiana.

Ao analisarmos as pacientes diabéticas quanto à presença de ITU de repetição, identificamos que estas tiveram maior frequência, indicando que possivelmente a maior resistência bacteriana pode ser devido a este fator. Ao realizarmos análise de regressão logística, identificamos que apenas gentamicina apresentou aumento de resistência devido exclusivamente à presença de DM, demonstrando que o uso empírico deste antibiótico em diabéticos pode não ser eficaz. Importante identificar que, independente da presença de DM, AAC e nitrofurantoína mantiveram sensibilidade elevada à *E. coli*, podendo serem consideradas opções antimicrobianas de escolha nestas pacientes.

A nitrofurantoína se destacou em nosso estudo como um antibiótico versátil e de alta sensibilidade nas diversas situações estudadas. Ela é um antibiótico sintético, utilizado há mais de 50 anos⁷⁰, pertencente aos compostos nitro-heterocíclicos⁵⁴. Ela é inativa ao penetrar a bactéria, devendo ser ativada

por nitrorredutores. Quando ativa, ela interfere na síntese proteica e de DNA, na parede celular, no metabolismo e na síntese de carboidratos^{70, 71}. Ela é produzida em três apresentações, de acordo com seu cristal. Na forma de microcristal, ela é rapidamente absorvida, causando desconforto intestinal; no formato de macrocristal, como a molécula é maior, a absorção é mais lenta; na terceira formulação, de macrocristais monohidratados, a composição é de aproximadamente 75% macrocristal e 25% microcristal, levando a formação de uma matriz de gel no estômago e liberação lenta⁷². Quando ingerida com alimentos, sua biodisponibilidade aumenta 40%^{70, 72}. Após absorção, sua meia-vida é de 20 minutos e sua biodisponibilidade, 90%^{70, 71}. Seu metabolismo é rápido e realizado no tecido renal; sua excreção também é rápida, tanto por filtração glomerular quanto secreção tubular, e em pacientes com função renal normal, é de 40%^{70, 71}. Como não há acúmulo sistêmico, a nitrofurantoína não é utilizada para tratamento de pielonefrite ou abscesso renal^{70, 72}. Apesar de efetiva contra *E. coli* e *S. saprophyticus*, ela não é ativa contra *P. mirabilis* e *Pseudomonas aeruginosa*^{54, 72}, e apresenta baixa ação contra *Klebsiella spp* e *Enterobacter spp*⁷¹. Devido sua excreção renal, seus valores de CIM, de acordo com a CLSI, se baseiam na concentração na urina, e não no sangue, de maneira semelhante ao ácido nalidíxico e a norfloxacin⁷⁰. Os efeitos colaterais mais comuns são náuseas (8%), cefaléia (6%) e flatulência (1,5%); seu uso crônico pode levar a toxicidade pulmonar, porém a incidência é baixa^{70, 72}. Recomenda-se ajustar a dose ou evitar o uso de nitrofurantoína em pacientes com alteração de função renal^{70, 72}; pacientes em uso crônico devem monitorar a função hepática durante o tratamento⁷⁰, pelo risco de toxicidade hepática.

6 CONCLUSÕES

Na análise do perfil bacteriano e de sensibilidade das infecções urinárias não complicadas em mulheres atendidas no HCFMUSP entre 2007 e 2012 podemos concluir que:

1. Pielonefrite foi mais frequente em mulheres mais jovens (< 50 anos).
2. DM relacionou-se a cistites simples com histórico de repetição, e não pielonefrites.
3. *E. coli* foi a principal bactéria causadora de ITU, principalmente em pielonefrites.
4. *S. saprophyticus* foi o segundo agente etiológico em pacientes jovens com ITU comunitária.
5. *E. coli* representou o principal agente etiológico em diabéticas, sendo *E. faecalis* a segunda bactéria mais importante.
6. A nitrofurantoína apresentou sensibilidade *in vitro* acima de 90% nas situações como tratamento geral das cistites por *E. coli*, em casos de ITU de repetição, em mulheres > 50 anos e em diabéticas.
7. A amoxicilina/ácido clavulânico mostrou sensibilidade *in vitro* acima de 90% somente em algumas situações como infecções urinárias de repetição por *E. coli*, pacientes com idade $\geq$ 50 anos e em pacientes diabéticas.
8. Nas pielonefrites, a ceftriaxone apresentou sensibilidade *in vitro* acima de 90%, em comparação à ciprofloxacina (81,8%), apesar de esta última ser recomendada em guias de tratamento europeu e americano.

9. O histórico de ITU de repetição aumentou a chance de resistência ao ácido nalidíxico, à ciprofloxacina e à levofloxacina para flora geral e para a *E. coli*.
10. A presença de DM aumentou a chance de resistência à gentamicina para flora geral e para a *E. coli*.

7 ANEXOS

Anexo A – Padrão de sensibilidade geral aos antimicrobianos nos estudos da literatura; S – sensível; R – resistente

	Ácido nalidíxico		Ampicilina		AAC		Cefalotina		Ciprofloxacina		Fosfomicina		Gentamicina		Nitrofurantoína		SMT	
	S(%)	R(%)	S(%)	R(%)	S(%)	R(%)	S(%)	R(%)	S(%)	R(%)	S(%)	R(%)	S(%)	R(%)	S(%)	R(%)	S(%)	R(%)
Karlowsky <i>et al.</i> ³⁴ (2001)	-	-	-	-	-	-	79,9	-	97,2	-	-	-	-	-	78,7	-	86,5	-
NAUTICA ³⁷ (2005)	-	-	50,6	45,9	-	-	-	-	88,8	9,7	-	-	-	-	77,3	14,3	79,6	20,4
ARESC ³⁸ (2008)	81,3	-	42,5	-	82,1	-	-	-	90,3	-	96,4	-	-	-	87,0	-	-	-

Anexo B – Padrão de sensibilidade à *E. coli* aos antimicrobianos nos estudos da literatura; S – sensível; R – resistente

	Ácido nalidíxico		Ampicilina		AAC		Cefalotina		Ciprofloxacina		Fosfomicina		Gentamicina		Nitrofurantoína		SMT	
	S(%)	R(%)	S(%)	R(%)	S(%)	R(%)	S(%)	R(%)	S(%)	R(%)	S(%)	R(%)	S(%)	R(%)	S(%)	R(%)	S(%)	R(%)
Karlowsky <i>et al.</i> ³⁴ (2001)	-	-	-	-	-	-	71,0	-	98,3	-	-	-	-	-	99,1	-	83,2	-
Kahlmeter ³⁵ (2003)	-	5,4	-	29,8	-	3,4	-	-	-	2,3	-	0,7	-	1,0	-	1,2	-	14,1
Kahlmeter ³⁹ (2012)	-	10,2	-	28,0	-	4,5	-	-	-	3,9	-	1,2	-	1,3	-	0,3	-	16,1
Farrel <i>et al.</i> ³⁶ (2003)	94,7	-	-	-	78,8	-	-	-	97,7	-	-	-	98,8	-	96,3	-	-	-
NAUTICA ³⁷ (2006)	-	-	61,8	37,7	-	-	-	-	94,4	5,5	-	-	-	-	97,3	1,1	78,7	21,3
ARESC ⁴⁶ (2009)	81,4	-	45,1	-	82,5	-	-	-	91,7	-	98,1	-	-	-	95,2	-	70,6	-
Hayami <i>et al.</i> ⁴¹ (2013)	-	-	70,0	-	92,5	-	-	-	87,5	-	100,0	-	93,7	-	-	-	87,5	-
Moreira Jr <i>et al.</i> ⁴³ (2006)	-	14,0	-	51,2	-	-	-	11,2	-	11,3	-	-	-	1,7	-	2,0	-	43,2
Kiffer <i>et al.</i> ⁴⁴ (2007)	-	15,5	-	43,4	-	-	-	13,9	-	11,9	-	-	-	3,0	-	2,9	-	33,7

8 REFERÊNCIAS

1. Hooton TM. Pathogenesis of urinary tract infections: an update. *J Antimicrob Chemother.* 2000;46 Suppl 1:1-7; discussion 63-5.
2. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med.* 2002;113 Suppl 1A:5S-13S.
3. Fihn SD. Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med.* 2003;349(3):259-66.
4. Nicolle LE. Uncomplicated urinary tract infection in adults including uncomplicated pyelonephritis. *Urol Clin North Am.* 2008;35(1):1-12, v.
5. Wagenlehner FM, Weidner W, Naber KG. An update on uncomplicated urinary tract infections in women. *Curr Opin Urol.* 2009;19(4):368-74.
6. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol.* 2010;7(12):653-60.
7. Schappert SM. Ambulatory care visits of physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments: United States, 1995. *Vital Health Stat 13.* 1997(129):1-38.
8. Foxman B, Barlow R, D'Arcy H, Gillespie B, Sobel JD. Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs. *Ann Epidemiol.* 2000;10(8):509-15.
9. Ikäheimo R, Siitonen A, Heiskanen T, Kärkkäinen U, Kuosmanen P, Lipponen P, et al. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting: analysis of a 1-year follow-up of 179 women. *Clin Infect Dis.* 1996;22(1):91-9.
10. Dielubanza EJ, Schaeffer AJ. Urinary tract infections in women. *Med Clin North Am.* 2011;95(1):27-41.
11. Wagenlehner FM, Naber KG. Treatment of bacterial urinary tract infections: presence and future. *Eur Urol.* 2006;49(2):235-44.
12. Hooton TM. The current management strategies for community-acquired urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am.* 2003;17(2):303-32.
13. Wang A, Nizran P, Malone MA, Riley T. Urinary tract infections. *Prim Care.* 2013;40(3):687-706.
14. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund-Johansen TE, Çec HM, Pickard RS, Tenke P, et al. EAU Guidelines on Urological Infections [online]. 2014. [cited 2014 Sept 17]. Available from: http://www.uroweb.org/gls/pdf/19%20Urological%20infections_LR.pdf.
15. Bruyere F, Cariou G, Boiteux JP, Hoznek A, Mignard JP, Escaravage L, et al. [Acute cystitis]. *Prog Urol.* 2008;18 Suppl 1:9-13.
16. Colgan R, Williams M, Johnson JR. Diagnosis and treatment of acute pyelonephritis in women. *Am Fam Physician.* 2011;84(5):519-26.
17. Foxman B, Klemstine KL, Brown PD. Acute pyelonephritis in US hospitals in 1997: hospitalization and in-hospital mortality. *Ann Epidemiol.* 2003;13(2):144-50.
18. Czaja CA, Scholes D, Hooton TM, Stamm WE. Population-based epidemiologic analysis of acute pyelonephritis. *Clin Infect Dis.* 2007;45(3):273-80.
19. Epp A, Larochelle A, Lovatsis D, Walter JE, Easton W, Farrell SA, et al. Recurrent urinary tract infection. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010;32(11):1082-101.
20. Foxman B. Recurring urinary tract infection: incidence and risk factors. *Am J Public Health.* 1990;80(3):331-3.

21. Hooton TM, Stapleton AE, Roberts PL, Winter C, Scholes D, Bavendam T, et al. Perineal anatomy and urine-voiding characteristics of young women with and without recurrent urinary tract infections. *Clin Infect Dis*. 1999;29(6):1600-1.
22. Foxman B, Gillespie B, Koopman J, Zhang L, Palin K, Tallman P, et al. Risk factors for second urinary tract infection among college women. *Am J Epidemiol*. 2000;151(12):1194-205.
23. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med*. 1993;329(11):753-6.
24. Nicolle LE. Empirical treatment of acute cystitis in women. *Int J Antimicrob Agents*. 2003;22(1):1-6.
25. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis*. 1999;29(4):745-58.
26. Nicolle LE. Short-term therapy for urinary tract infection: success and failure. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;31 Suppl 1:S40-5.
27. Neal DE, Jr. Complicated urinary tract infections. *Urol Clin North Am*. 2008;35(1):13-22; v.
28. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011;52(5):e103-20.
29. Masterton R. The importance and future of antimicrobial surveillance studies. *Clin Infect Dis*. 2008;47 Suppl 1:S21-31.
30. Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO.SENS study. *Int J Antimicrob Agents*. 2003;22 Suppl 2:49-52.
31. Kahan NR, Kahan E, Waitman DA, Chinitz DP. Economic evaluation of an updated guideline for the empiric treatment of uncomplicated urinary tract infection in women. *Isr Med Assoc J*. 2004;6(10):588-91.
32. Boyko EJ, Fihn SD, Scholes D, Abraham L, Monsey B. Risk of urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria among diabetic and nondiabetic postmenopausal women. *Am J Epidemiol*. 2005;161(6):557-64.
33. Kahan NR, Chinitz DP, Waitman DA, Kahan E. Empiric treatment of uncomplicated UTI in women: wasting money when more is not better. *J Clin Pharm Ther*. 2004;29(5):437-41.
34. Karlowsky JA, Jones ME, Thornsberry C, Critchley I, Kelly LJ, Sahm DF. Prevalence of antimicrobial resistance among urinary tract pathogens isolated from female outpatients across the US in 1999. *Int J Antimicrob Agents*. 2001;18(2):121-7.
35. Kahlmeter G, ECO.SENS. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. *J Antimicrob Chemother*. 2003;51(1):69-76.
36. Farrell DJ, Morrissey I, De Rubeis D, Robbins M, Felmingham D. A UK multicentre study of the antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens causing urinary tract infection. *J Infect*. 2003;46(2):94-100.
37. Zhanel GG, Hisanaga TL, Laing NM, DeCorby MR, Nichol KA, Palatnik LP, et al. Antibiotic resistance in outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *Int J Antimicrob Agents*. 2005;26(5):380-8.
38. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol*. 2008;54(5):1164-75.

39. Kahlmeter G, Poulsen HO. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO-SENS study revisited. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;39(1):45-51.
40. Kamenski G, Wagner G, Zehetmayer S, Fink W, Spiegel W, Hoffmann K. Antibacterial resistances in uncomplicated urinary tract infections in women: ECO-SENS II data from primary health care in Austria. *BMC Infect Dis*. 2012;12:222.
41. Hayami H, Takahashi S, Ishikawa K, Yasuda M, Yamamoto S, Uehara S, et al. Nationwide surveillance of bacterial pathogens from patients with acute uncomplicated cystitis conducted by the Japanese surveillance committee during 2009 and 2010: antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* and *Staphylococcus saprophyticus*. *J Infect Chemother*. 2013;19(3):393-403.
42. McQuiston Haslund J, Rosborg Dinesen M, Sternhagen Nielsen AB, Llor C, Bjerrum L. Different recommendations for empiric first-choice antibiotic treatment of uncomplicated urinary tract infections in Europe. *Scand J Prim Health Care*. 2013;31(4):235-40.
43. Moreira ED, De Siqueira IC, Alcantara AP, Guereiro De Moura CG, De Carvalho WA, Riley L. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* strains causing community-acquired urinary tract infections among insured and uninsured populations in a large urban center. *J Chemother*. 2006;18(3):255-60.
44. Kiffer CR, Mendes C, Oplustil CP, Sampaio JL. Antibiotic resistance and trend of urinary pathogens in general outpatients from a major urban city. *Int Braz J Urol*. 2007;33(1):42-8; discussion 9.
45. Zhanel GG, Hisanaga TL, Laing NM, DeCorby MR, Nichol KA, Weshnoweski B, et al. Antibiotic resistance in *Escherichia coli* outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *Int J Antimicrob Agents*. 2006;27(6):468-75.
46. Schito GC, Naber KG, Botto H, Palou J, Mazzei T, Gualco L, et al. The ARES study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34(5):407-13.
47. Fase inicial e fase final da adolescência. Situação mundial da infância, UNICEF, 2011. Available from: <http://www.unicef.org/brazil/sowc2011/>
48. Turk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Skolarikos A, Straub M, et al. EAU Guidelines on Urolithiasis [online]. 2014. [cited 2014 Sept 17]. Available from: http://www.uroweb.org/gls/pdf/22%20Urolithiasis_LR.pdf.
49. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; seventeenth to twenty-second informational supplement. CLSI document M100-S17-22. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute. 2007-2012.
50. Ki M, Park T, Choi B, Foxman B. The epidemiology of acute pyelonephritis in South Korea, 1997-1999. *Am J Epidemiol*. 2004;160(10):985-93.
51. Laupland KB, Ross T, Pitout JD, Church DL, Gregson DB. Community-onset urinary tract infections: a population-based assessment. *Infection*. 2007;35(3):150-3.
52. Linhares I, Raposo T, Rodrigues A, Almeida A. Frequency and antimicrobial resistance patterns of bacteria implicated in community urinary tract infections: a ten-year surveillance study (2000-2009). *BMC Infect Dis*. 2013;13:19.
53. Wiles TJ, Kulesus RR, Mulvey MA. Origins and virulence mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli*. *Exp Mol Pathol*. 2008;85(1):11-9.
54. Wagenlehner FM, Weidner W, Naber KG. Antibiotics in urology: new essentials. *Urol Clin North Am*. 2008;35(1):69-79; vi.
55. Imirzalioglu C, Hain T, Chakraborty T, Domann E. Hidden pathogens uncovered: metagenomic analysis of urinary tract infections. *Andrologia*. 2008;40(2):66-71.
56. Arpin C, Quentin C, Grobost F, Cambau E, Robert J, Dubois V, et al. Nationwide survey of extended-spectrum {beta}-lactamase-producing

Enterobacteriaceae in the French community setting. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63(6):1205-14.

57. Huang ES, Stafford RS. National patterns in the treatment of urinary tract infections in women by ambulatory care physicians. *Arch Intern Med.* 2002;162(1):41-7.

58. Klottnerus BJ, Grigoryan L, Geerlings SE, Moll van Charante EP, Verheij TJ, Kessels AG, et al. Comparative effectiveness of antibiotics for uncomplicated urinary tract infections: network meta-analysis of randomized trials. *Fam Pract.* 2012;29(6):659-70.

59. Kahan E, Kahan NR, Chinitz DP. Urinary tract infection in women--physician's preferences for treatment and adherence to guidelines: a national drug utilization study in a managed care setting. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003;59(8-9):663-8.

60. Vellinga A, Cormican M, Hanahoe B, Murphy AW. Predictive value of antimicrobial susceptibility from previous urinary tract infection in the treatment of re-infection. *Br J Gen Pract.* 2010;60(576):511-3.

61. Santoro N. The menopausal transition. *Am J Med.* 2005;118 Suppl 12B:8-13.

62. Gold EB. The timing of the age at which natural menopause occurs. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2011;38(3):425-40.

63. Pedro AO, Pinto Neto AM, Paiva LH, Osis MJ, Hardy E. [Age at natural menopause among Brazilian women: results from a population-based survey]. *Cad Saude Publica.* 2003;19(1):17-25.

64. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet.* 2011;378(9785):31-40.

65. Boyko EJ, Fihn SD, Scholes D, Chen CL, Normand EH, Yarbro P. Diabetes and the risk of acute urinary tract infection among postmenopausal women. *Diabetes Care.* 2002;25(10):1778-83.

66. Chen SL, Jackson SL, Boyko EJ. Diabetes mellitus and urinary tract infection: epidemiology, pathogenesis and proposed studies in animal models. *J Urol.* 2009;182(6 Suppl):S51-6.

67. Renko M, Tapanainen P, Tossavainen P, Pokka T, Uhari M. Meta-analysis of the significance of asymptomatic bacteriuria in diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34(1):230-5.

68. Jacoby GA. AmpC beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(1):161-82, Table of Contents.

69. Willems E, Verhaegen J, Magerman K, Nys S, Cartuyvels R. Towards a phenotypic screening strategy for emerging β -lactamases in Gram-negative bacilli. *Int J Antimicrob Agents.* 2013;41(2):99-109.

70. Guay DR. An update on the role of nitrofurans in the management of urinary tract infections. *Drugs.* 2001;61(3):353-64.

71. Wagenlehner FM, Wullt B, Perletti G. Antimicrobials in urogenital infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2011;38 Suppl:3-10.

72. Shepherd AK, Pottinger PS. Management of urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance. *Med Clin North Am.* 2013;97(4):737-57, xii.

APÊNDICE

1- Aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo.

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 22/06/2011, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0367/11**, intitulado: "**ANÁLISE COMPARATIVA DAS INFECÇÕES URINÁRIAS SIMPLES E COMPLICADAS EM MULHERES.**" apresentado pelo Departamento de **CIRURGIA**

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Prof. Dr. Homero Bruschini**

Pesquisador (a) Executante: **Dr. Marcelo Hisano**

Co-autores: **Prof. Dr. Antonio Carlos Nicodemo**

CAPPesq, 28 de Junho de 2011

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Article

Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women in a Sao Paulo Quaternary Care Hospital: Bacterial Spectrum and Susceptibility Patterns

Marcelo Hisano ¹, Homero Bruschini ^{1,*}, Antonio Carlos Nicodemo ² and Miguel Srougi ¹

¹ Division of Urology, Hospital das Clinicas-SP, University of Sao Paulo, 255 Doutor Enéas Carvalho de Aguiar Ave., 7th floor, São Paulo 05403-000, Brazil;

E-Mails: marcelohisano@hotmail.com (M.H.); srougi@uol.com.br (M.S.)

² Infectious Disease Department, Hospital das Clinicas-SP, University of Sao Paulo, 255 Doutor Enéas Carvalho de Aguiar Ave., 4th floor, São Paulo 05403-000, Brazil;

E-Mail: ac_nicodemo@uol.com.br

* Author to whom correspondence should be addressed; E-Mail: bruschini@uol.com.br; Tel.: +55-11-2661-8082; Fax: +55-11-2661-8086.

Received: 6 January 2014; in revised form: 14 February 2014 / Accepted: 21 February 2014 /

Published: 19 March 2014

Abstract: Uncomplicated urinary tract infections (UTI) in women are very common. Regular analysis of bacterial flora is important to formulate updated guidelines. The objective of this study is to determine and compare the microbiology of UTIs and their susceptibility patterns in a quaternary care hospital. In a seven-year review, the urine culture results of 480 female patients with uncomplicated UTIs were analyzed. Patients were divided into three groups according to their diagnosis and treatment characteristics: Group 1, cystitis at outpatient basis; group 2, cystitis at the Emergency Unit; and group 3, pyelonephritis. Group 1 included older patients, with a higher incidence of concomitant diabetes mellitus and recurrent UTIs. *E. coli* was the most common pathogen, responsible for 75.1% of cases, mainly for pyelonephritis (87.3%). Of the oral antimicrobials tested for cystitis, amoxicillin/clavulanate and nitrofurantoin had the highest susceptibility profiles (84.4% and 87.3%, respectively). For *E. coli* only, their susceptibility profiles were as high as 90.8% and 97.4%, respectively. For pyelonephritis treatment, fluoroquinolones had a susceptibility profile <90%, while ceftriaxone and gentamicin had susceptibility >90%. Uncomplicated UTI treatment is becoming more challenging because the susceptibility profiles of oral antimicrobials are increasingly resistant. In our environment, cystitis can

still be managed with nitrofurantoin. Uncomplicated pyelonephritis should be managed with ceftriaxone or gentamicin.

Keywords: urinary tract infection; female; cystitis; pyelonephritis

1. Introduction

Urinary tract infections (UTI) in women are very common. The annual incidence was 10.8% in 2000, and 60% of women will have at least one episode during their lifetime [1]. Additionally, after a first episode of urinary tract infection, 44% of the women will experience another episode within the following year [2].

UTI can be classified as uncomplicated or complicated. Uncomplicated UTI is defined as a UTI that occurs in a woman who has no structural or functional abnormalities, is not pregnant, and has not been instrumented [3]. Anatomically, uncomplicated UTI can be located in the lower urinary tract (cystitis) or in the upper urinary tract (pyelonephritis) [4–6].

Usually, uncomplicated cystitis can be managed on an outpatient basis in a primary care health system, while uncomplicated pyelonephritis is usually managed in a hospital setting, followed by outpatient care. At our Institution, a quaternary care hospital located in a developing country, uncomplicated cystitis can be managed either on an office outpatient basis or at the Urological Emergency Unit, according to the needs of the Public Health Care System.

As uncomplicated lower UTIs are usually treated empirically, knowledge of the contemporary flora and pattern of susceptibility is essential and mandatory. While UTI surveillance studies from Europe and the USA are available [4,7–9], equivalent studies from developing countries are sparse [10]. These data are important to formulate guidelines, particularly for such a prevalent disease, as they have the potential to change clinical practice [11]. The aim of this study was to determine the bacterial flora of uncomplicated cystitis and pyelonephritis and compare the susceptibility patterns to identify potential treatment characteristics.

2. Experimental

Between January, 2007, and December, 2012, we retrospectively reviewed the clinical records of 160 female patients attended at the Urological Office on an outpatient basis and 2,949 female patients treated at the Urological Emergency Unit. Of these patients, we identified and selected for analysis those with a clinical diagnosis of uncomplicated cystitis and pyelonephritis. This review had the approval of the Institutional Ethical Committee.

Uncomplicated cystitis was defined as involving clinical symptoms of dysuria, frequency, urgency, and suprapubic pain, with or without hematuria. Uncomplicated pyelonephritis was defined as clinical symptoms of flank pain, associated with nausea, vomiting, and fever (>37.8 °C), with or without symptoms of cystitis. All patients with these symptoms had a midstream clean catch urine culture. Urine cultures were analyzed, and a colony count of $\geq 10^3$ cfu/mL was considered positive in cases of cystitis; in the case of pyelonephritis, the threshold was $\geq 10^4$ cfu/mL. Identification of isolates

and susceptibility tests were performed on VITEK® 1 and 2 automated systems (bioMérieux®, Marcy L'Etoile, France). The minimal inhibitory concentrations (MICs) of antimicrobials were determined, and strains were considered susceptible, intermediately susceptible, or resistant according to the breakpoints determined by the Clinical and Laboratory Standards Institute—CLSI [12] at the time of the analysis. The following antimicrobials were tested: amikacin, amoxicillin/clavulanate (A/C), ampicillin, cefepime, cefotaxime, cefoxitin, ceftazidime, ceftriaxone, cephalothin, ciprofloxacin, gentamicin, levofloxacin, nalidixic acid, nitrofurantoin, norfloxacin, piperacillin/tazobactam (Pip/Taz), and sulfamethoxazole/trimethoprim (SMT). For some bacteria, such as *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae*, coagulase-negative *Staphylococcus*, *Corynebacterium* spp., and yeast species, susceptibility profiles were not performed because there are no established breakpoints, according to CLSI guidelines [12].

During the review process of the record files, we were able to identify and analyze some of these three clinical characteristics: age (<50 years-old and ≥50 years-old), history of recurrent UTI, and presence of diabetes mellitus (DM). Recurrent UTI was defined as the presence of two or more UTI episodes during a period of six months.

We excluded patients based on the following criteria: being under 14 years-old, having kidney stones larger than 5 mm or any ureteral or bladder stone, having a UTI less than two months prior to the current episode, having recent urinary catheterization, being within the convalescence period of urological surgery; and having a double-J stent, urinary diversion, kidney transplantation, or any congenital urological abnormality without correction. We also excluded patients for whom urine cultures were negative or not available, despite clinical symptoms of uncomplicated UTI.

Three groups were created: group 1—patients treated at the Urological Office as outpatients with uncomplicated cystitis; group 2—patients treated at the Urological Emergency Unit with uncomplicated cystitis; and group 3—patients treated at the Urological Emergency Unit with uncomplicated pyelonephritis. We then analyzed and compared the microbiological findings of the patients' urine samples.

Statistical analyses of the nonparametric results were performed by a chi-squared test or likelihood ratio test. When the samples were insufficient for chi-squared analysis, the Fisher exact test was performed. A *p* value of <0.05 was considered statistically significant.

3. Results

Of the 160 patients attending the Urological Office as outpatients, 103 were included in this study with uncomplicated cystitis. Of the 2,949 patients treated at the Urological Emergency Unit, 276 were included in this study with uncomplicated cystitis and 101 with uncomplicated pyelonephritis. Seven patients in group 1, five in group 2, and one in group 3 had two episodes of UTI. The second positive samples from each of those patients were included in the analysis, giving a total of 110 urine samples in group 1, 281 in group 2, and 102 in group 3. The 480 patients included in this study provided 493 urine samples.

The mean ages (and ranges) of patients in groups 1, 2, and 3 were: 55 (18–96) years, 43.2 (15–92) years, and 36 (14–79) years, respectively. The three groups were not equivalent regarding age, history of recurrent UTI or diabetes mellitus. Group 1 had older patients, increased occurrence of recurrent UTI, and greater incidence of diabetes mellitus (Table 1).

Table 1. Demographic data of the three groups and of the total cohort.

Clinical data	Groups			Total N (%)	p
	1 N (%)	2 N (%)	3 N (%)		
Patients (N)	103	276	101	480	n.a.
Age <50 years *	38 (36.8)	172 (62.3)	81 (81.0)	291 (60.6)	<0.001
Recurrent UTI *	83 (76.1)	82 (36.0)	22 (26.5)	187 (44.5)	<0.001
DM *	25 (22.7)	18 (8.5)	2 (2.2)	45 (10.9)	<0.001

* Some patients with missing data; n.a.—not applicable; DM—diabetes mellitus.

The microbiology of groups 1, 2, and 3 is summarized in Table 2. In all groups, monomicrobial infection was the most common finding, varying from 92.5% to 95.1%. *Escherichia coli* (*E. coli*) monoinfection was the most common microorganism in monoinfection UTI, varying from 71.2% to 87.6%. Urinary infection caused by two agents (mixed infection) was identified in 7.3% of samples in group 1, 7.5% in group 2, and 4.9% in group 3.

Table 2. Mono and mixed infections in the three groups of patients and in the total cohort.

Urine culture	Group 1	Group 2	Group 3	Total
Urine Samples (%)	110 (22.3)	281 (57.0)	102 (20.7)	493 (100.0)
Monoinfection (%)	102 (92.7)	260 (92.5)	97 (95.1)	459 (93.1)
<i>E. coli</i> (% monoinfection)	78 (76.5)	185 (71.2)	85 (87.6)	348 (75.8)
Non- <i>E. coli</i> (% monoinfection)	24 (23.5)	75 (28.8)	12 (12.4)	111 (24.2)
Mixed Infection (%)	8 (7.3)	21 (7.5)	5 (4.9)	34 (6.9)
<i>E. coli</i> * (%)	5 (62.5)	13 (61.9)	4 (80.0)	22 (64.7)
Non- <i>E. coli</i> (% mixed infection)	3 (37.5)	8 (38.1)	1 (20.0)	12 (35.3)

* *E. coli* as one agent.

When we analyzed all mono and mixed infection bacterial species together (Table 3), *E. coli* was still the most frequent pathogen, mainly for group 3 when compared to the other groups ($p = 0.004$). There was also a significantly higher frequency of *Staphylococcus saprophyticus* in group 2 ($p = 0.004$).

Table 3. Bacterial spectrum in the three groups of patients and in the entire cohort.

Microorganism	Groups			Total N (%)	p
	1 N (%)	2 N (%)	3 N (%)		
<i>Escherichia coli</i>	83 (75.5)	198 (70.5)	89 (87.3)	370 (75.1)	0.004
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7 (6.4)	6 (2.1)	6 (5.9)	19 (3.9)	0.074
<i>Enterococcus faecalis</i>	11 (10.0)	18 (6.4)	3 (2.9)	32 (6.5)	0.113
<i>Proteus mirabilis</i>	3 (2.7)	14 (5.0)	3 (2.9)	20 (4.1)	0.472
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	3 (2.7)	28 (10.0)	2 (2.0)	33 (6.7)	0.004
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2 (1.8)	11 (3.9)	0 (0.0)	13 (3.3)	0.367
Other	8 (7.3)	26 (9.3)	4 (3.9)	38 (7.7)	0.220
Total	117 (100)	301 (100)	107 (100)	493 (100)	n.a.

n.a.: not applicable.

We compared the susceptibility profile of *E. coli* to all other bacteria in groups 1, 2, and 3 (Table 4). In group 1, there was a significant difference in susceptibility for A/C, cefoxitin, nitrofurantoin and SMT. For A/C, the difference was mostly due to a decrease in the resistance profile of *E. coli* compared to other bacteria. Cefoxitin and nitrofurantoin had higher susceptibility for *E. coli* than for the other bacteria (96.1% × 62.5%, respectively, for cefoxitin, $p = 0.001$; 97.4% × 30.8%, respectively, for nitrofurantoin, $p < 0.001$). For SMT, the susceptibility of *E. coli* was lower than the other bacteria (56.2% and 92.3%, respectively; $p = 0.013$). In group 2, we found a significant difference in the susceptibility profile between *E. coli* and other bacteria for A/C (90.8% × 78.3%, respectively; $p = 0.031$), cefoxitin (96.5% × 70.6%, respectively; $p = 0.002$), cephalothin (66.2% × 73.1%, respectively; $p = 0.003$), nitrofurantoin (94.5% × 23.8%, respectively; $p < 0.001$) and SMT (64.1% × 85.2%, respectively; $p = 0.030$). In group 3, when comparing the susceptibility profile of *E. coli* and all other bacteria, there were significant differences in the susceptibility profiles for cefoxitin (96.4% × 66.7%, respectively; $p = 0.043$) and nitrofurantoin (95.2% × 42.9%, respectively; $p < 0.001$). Between groups 1, 2, and 3, when analyzing *E. coli*, there was a susceptibility difference for amikacin (100% × 100% × 92.9%, respectively; $p < 0.001$); when analyzing other bacteria, there was a susceptibility difference for ciprofloxacin (95.2% × 82.5% × 60%, respectively; $p = 0.049$).

4. Discussion

E. coli is the predominant uropathogen in uncomplicated UTI, involved in 75.1% of cases. For pyelonephritis, *E. coli* is even more common than the other bacteria, with a frequency of 87.3%; some studies have shown that *E. coli* is the responsible pathogen in 80 to 90% of these cases [13,14]. Although the genetic and behavioral risk factors for cystitis and pyelonephritis are similar, the predominance of *E. coli* causing pyelonephritis can be attributed to its intrinsic pathogenicity and virulence [15].

In general, when analyzing the susceptibility profile, there is no oral treatment option with susceptibility higher than 90%, although some authors considered a threshold of 80% for inclusion in the Clinical Guidelines [4]. A/C and nitrofurantoin were closer to this level, and they are more effective, especially for *E. coli*. For pyelonephritis treatment, ceftriaxone had a susceptibility of at least 94%; thus, it can be selected to initiate therapy in place of fluoroquinolones.

Our quaternary care hospital has its particularities. The Urological Emergency Unit treats all types of urological emergencies, from acute simple cases to complex urogenital trauma. Because it is not an exclusive referenced emergency, the UTI cases assisted there usually reflect community-acquired infections. The Urological Office takes care of more patients with comorbidities, representing more complex cases. A similar type of UTI classification has been published by Laupland *et al.* [16], analyzing ambulatory, hospital, and nursing home UTIs. They found *E. coli* frequencies of 74.2%, 65.5%, and 46.6% in each of these locations, respectively, as well as a difference in susceptibility profiles between them.

Table 4. Susceptibility/resistance profiles of *E. coli* and other pathogens for 17 antibiotics tested in the three groups of patients and in the entire cohort.

Antibiotic		Group 1		Group 2		Group 3		Total		p
		Susceptible N (%)	Resistant N (%)	Susceptible N (%)	Resistant N (%)	Susceptible N (%)	Resistant N (%)	Susceptible N (%)	Resistant N (%)	
AMIKACIN	<i>E. coli</i>	82 (100.0)	0 (0.0)	183 (100.0)	0 (0.0)	79 (92.9)	6 (7.1)	344 (98.3)	6 (1.7)	<0.001
	Other	13 (100.0)	0 (0.0)	25 (96.2)	1 (3.8)	7 (100.0)	0 (0.0)	45 (97.8)	1 (2.2)	0.56
	p	=0.999		0.124		=0.999		0.582		
A/C	<i>E. coli</i>	54 (73.0)	2 (2.7)	168 (90.8)	5 (2.7)	77 (91.7)	4 (4.8)	299 (96.5)	11 (3.5)	0.725
	Other	9 (69.2)	3 (23.1)	18 (78.3)	4 (17.4)	5 (71.4)	2 (28.6)	32 (78)	9 (22)	0.81
	p	0.028		0.031		0.132		<0.001		
AMPICILLEN	<i>E. coli</i>	35 (42.2)	48 (57.8)	94 (48.0)	100 (51.0)	32 (42.7)	41 (54.7)	161 (46.0)	189 (54.0)	0.577
	Other	9 (40.9)	13 (59.1)	22 (59.5)	15 (40.5)	5 (45.5)	6 (54.5)	36 (51.4)	34 (48.6)	0.352
	p	0.915		0.331		0.754		0.406		
CEFEPIME	<i>E. coli</i>	77 (96.2)	3 (3.8)	173 (96.6)	6 (3.4)	79 (96.3)	3 (3.7)	329 (96.5)	12 (3.5)	0.984
	Other	13 (100.0)	0 (0.0)	25 (100.0)	0 (0.0)	6 (85.7)	1 (14.3)	44 (97.8)	1 (2.2)	0.146
	p	=0.999		=0.999		0.284		=0.999		
CEFOTAXIME	<i>E. coli</i>	49 (94.2)	3 (5.8)	132 (95.7)	6 (4.3)	65 (97.0)	2 (3.0)	246 (95.7)	11 (4.3)	0.755
	Other	8 (100.0)	0 (0.0)	15 (100.0)	0 (0.0)	5 (83.3)	1 (16.7)	28 (96.6)	1 (3.4)	0.193
	p	=0.999		=0.999		0.230		=0.999		
CEFOXITIN	<i>E. coli</i>	49 (96.1)	0 (0.0)	138 (96.5)	2 (1.4)	54 (96.4)	2 (3.6)	241 (98.4)	4 (1.6)	0.268
	Other	5 (62.5)	3 (37.5)	12 (70.6)	4 (23.5)	4 (66.7)	2 (33.3)	21 (70.0)	9 (30.0)	0.805
	p	0.001		0.002		0.043		<0.001		
CEFTAZIDIME	<i>E. coli</i>	49 (94.2)	3 (5.8)	137 (95.8)	6 (4.2)	53 (96.4)	3 (5.4)	239 (95.2)	12 (4.8)	0.880
	Other	8 (100.0)	0 (0.0)	17 (100.0)	0 (0.0)	5 (83.3)	1 (16.7)	30 (96.8)	1 (3.2)	0.18
	p	=0.999		=0.999		0.342		=0.999		
CEFTRIAXONE	<i>E. coli</i>	30 (100.0)	0 (0.0)	58 (100.0)	0 (0.0)	31 (100.0)	0 (0.0)	119 (100.0)	0 (0.0)	=0.999
	Other	7 (100.0)	0 (0.0)	11 (100.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	20 (100.0)	0 (0.0)	=0.999
	p	=0.999		=0.999		=0.999		=0.999		

Table 4. Cont.

Antibiotic		Group 1		Group 2		Group 3		Total		p
		Susceptible N (%)	Resistant N (%)	Susceptible N (%)	Resistant N (%)	Susceptible N (%)	Resistant N (%)	Susceptible N (%)	Resistant N (%)	
CEPHALOTIN	<i>E. coli</i>	56 (67.5)	18 (21.7)	129 (66.2)	28 (14.4)	59 (66.3)	13 (14.6)	244 (80.5)	59 (19.5)	0.479
	Other	9 (60.0)	5 (33.3)	19 (73.1)	7 (26.9)	6 (75.0)	2 (25.0)	34 (70.8)	14 (29.2)	0.813
	p	0.601		0.003		0.179		0.124		
CIPROFLOXACIN	<i>E. coli</i>	63 (75.9)	19 (22.9)	164 (83.2)	32 (16.2)	75 (84.3)	14 (15.7)	302 (82.3)	65 (17.7)	0.337
	Other	20 (95.2)	1 (4.8)	33 (82.5)	5 (12.5)	6 (60.0)	4 (40.0)	59 (85.5)	10 (14.5)	0.049
	p	0.081		0.136		0.080		0.516		
GENTAMICIN	<i>E. coli</i>	77 (92.8)	5 (6.0)	184 (94.4)	10 (5.1)	87 (97.8)	1 (1.1)	348 (95.6)	16 (4.4)	0.143
	Other	13 (86.7)	2 (13.3)	31 (96.9)	0 (0.0)	10 (100.0)	0 (0.0)	54 (96.4)	2 (3.6)	0.065
	p	0.555		0.105		0.806		=0.999		
LEVOFLOXACIN	<i>E. coli</i>	58 (78.4)	15 (20.3)	156 (84.3)	27 (14.6)	72 (85.7)	11 (13.1)	286 (84.4)	53 (15.6)	0.406
	Other	13 (92.9)	1 (7.1)	21 (84.0)	3 (12.0)	5 (62.5)	3 (37.5)	39 (84.8)	7 (15.2)	0.186
	p	0.362		0.590		0.246		0.942		
NALIDIXIC ACID	<i>E. coli</i>	52 (70.3)	22 (29.7)	149 (81.0)	35 (19.0)	66 (80.5)	16 (19.5)	267 (78.5)	73 (21.5)	0.147
	Other	12 (92.3)	1 (7.7)	19 (82.6)	4 (17.4)	5 (71.4)	2 (28.6)	36 (83.7)	7 (16.3)	0.466
	p	0.170		=0.999		0.626		0.43		
NITROFURANTOIN	<i>E. coli</i>	74 (97.4)	0 (0.0)	172 (94.5)	3 (1.6)	80 (95.2)	1 (1.2)	326 (98.8)	4 (1.2)	0.344
	Other	4 (30.8)	5 (38.5)	5 (23.8)	13 (61.9)	3 (42.9)	4 (57.1)	12 (35.3)	22 (64.7)	0.621
	p	<0.001		<0.001		<0.001		<0.001		
NORFLOXACIN	<i>E. coli</i>	26 (83.9)	5 (16.1)	54 (85.7)	8 (12.7)	25 (83.3)	5 (16.7)	105 (85.4)	18 (14.6)	0.859
	Other	10 (83.3)	2 (16.7)	17 (77.3)	3 (13.6)	3 (75.0)	1 (25.0)	30 (83.3)	6 (16.7)	0.896
	p	=0.999		0.311		0.559		0.764		
PIP/TAZ	<i>E. coli</i>	47 (94.0)	3 (6.0)	133 (98.5)	0 (0.0)	52 (100.0)	0 (0.0)	232 (98.7)	3 (1.3)	0.009
	Other	3 (6.0)	0 (0.0)	16 (94.1)	1 (5.9)	6 (100.0)	0 (0.0)	30 (96.8)	1 (3.2)	0.541
	p	=0.999		0.087		=0.999		0.393		
SMT	<i>E. coli</i>	45 (56.2)	35 (43.8)	118 (64.1)	66 (35.9)	55 (64.7)	30 (35.3)	218 (62.5)	131 (37.5)	0.424
	Other	12 (92.3)	1 (7.7)	23 (85.2)	4 (14.8)	7 (100.0)	0 (0.0)	42 (89.4)	5 (10.6)	0.341
	p	0.013		0.030		0.091		<0.001		

Note: Intermediate susceptible corresponds to 100% (susceptible + resistant). A/C—amoxicillin/clavulanic acid; Pip/Taz—piperacillin/tazobactam; SMT—sulfamethoxazole/trimethoprim.

In 2008, a multi-center analysis of the microbiology of uncomplicated cystitis (ARESC) [8] showed an *E. coli* frequency of 76.7%, close to that found in the present study. The overall susceptibilities to ampicillin, A/C, ciprofloxacin, nalidixic acid, and nitrofurantoin were 45.1%, 82.1%, 91.8%, 81.4%, and 95.2%, respectively. In the same study, the susceptibility profiles of Brazilian samples for ampicillin, A/C, ciprofloxacin, nalidixic acid, and nitrofurantoin were 33.8%, 78.7%, 89.0%, 74.7%, and 84.1%, respectively. In our study considering both groups 1 and 2 together, we found susceptibilities of 47.3%, 84.4%, 82.1%, 78.9%, and 87.3%, respectively, for the same antimicrobials. Our results showed susceptibility profiles for these antimicrobials similar to those found for Brazilian samples, although the period and place of analysis were different (the ARES study was conducted between September, 2003 and June, 2006 and involved four Brazilian centres).

When we compared *E. coli* to the other bacteria (mainly *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* and *Proteus mirabilis*) in all groups, the susceptibility profiles differed, mainly for A/C, cefoxitin, and nitrofurantoin. These antimicrobials had higher susceptibility results when the UTI agent was *E. coli*. In another study of the ARES group [17], the susceptibility profiles of Brazilian *E. coli* samples for ampicillin, A/C, ciprofloxacin, nalidixic acid, nitrofurantoin, and SMT were 37.7%, 79.8%, 89.2%, 75.4%, 94.3%, and 54.5%, respectively. For the same antimicrobials, our study found susceptibilities of 46.0%, 96.5%, 82.3%, 78.5%, 98.8%, and 62.5%, respectively. A similar result was found by Linhares *et al.* [18] for nitrofurantoin and pivmecillinam, with the same pattern of high susceptibility for *E. coli* but low for non-*E. coli*, although they analyzed male and female patients. Nitrofurantoin is known to have no activity against *Proteus* spp. and *Pseudomonas aeruginosa* [19]; this information is in line with our results because *P. mirabilis* was analyzed as a non-*E. coli* agent. Interestingly, although SMT had a low susceptibility profile for *E. coli* (56.2%, 64.1%, and 64.7% for groups 1, 2, and 3, respectively), it had a higher susceptibility profile to non-*E. coli* agents, reaching 92.3%, 85.2%, and 100% susceptibility in groups 1, 2, and 3, respectively ($p < 0.05$ for groups 1 and 2 only). These findings may indicate that SMT cannot be considered for *E. coli* treatment but can be used for non-*E. coli* bacteria, although others studies did not find similar results [17,18].

Our study has some limitations. The retrospective nature of this analysis has an intrinsic bias. As we retrospectively analyzed six years of uncomplicated UTI, some changes in MIC occurred during these years according to CLSI. We are aware of this fact, but as we considered final outcomes of the test (Susceptible, Intermediately Susceptible, and Resistant) to treat the patients at that moment successfully, we considered it clinically relevant; other groups had already utilized this classification for the results of susceptibility tests [10,16,18]. Another limitation is the fact that susceptibility profiles were not performed for some bacteria.

The three groups were not statistically similar; group 1 had older patients with higher incidences of diabetes mellitus and recurrent UTI than groups 2 and 3. This difference adds another source of bias to this study, however, as already mentioned, this difference was due to our local health care organization. Additionally, confirming our perception, this group division resembled a comparison between uncomplicated UTIs from a quaternary care hospital (group 1) and community-acquired uncomplicated UTIs (groups 2 and 3).

The 2013 European Guideline on urological infections [5] outlines the antimicrobials of choice for the treatment of uncomplicated cystitis: fosfomycin trometamol, pivmecillinam and nitrofurantoin. Our study did not test fosfomycin trometamol or pivmecillinam; the latter is not available in our country.

Fosfomycin trometamol is not routinely tested at our hospital because, at the time of urine culture analysis, there were no established MIC breakpoints for some bacteria and antimicrobials according to CLSI guidelines [12]. Additionally, due to the retrospective nature of this study, we were unable to perform retests. Nitrofurantoin had a general susceptibility profile close to 90%, but for *E. coli*, it was at least 94.5%. In our environment, A/C and ciprofloxacin had susceptibilities of 84.4% and 82.1%, respectively; both were at the lower limit for inclusion as first options for cystitis treatment. Although some European countries reported similar susceptibility profiles, these antibiotics are recommended by their national guidelines [20].

For uncomplicated pyelonephritis, the Infectious Disease Society of America Guidelines [4] and the 2013 European Guideline [5] recommend fluoroquinolones as alternative therapeutic agents. Our study showed a susceptibility profile lower than 90% for these antimicrobials, making them unsuitable for our environment because the susceptibility threshold to be considered as a first line therapy should be higher than 90% [4,6]. The alternatives for empirical antimicrobial therapy are ceftriaxone, with a susceptibility of 100%, or gentamicin, with a susceptibility of 98.0%. Although nitrofurantoin had an acceptable susceptibility profile for pyelonephritis treatment, mainly for *E. coli*, due to its rapid renal excretion and insufficient therapeutic blood level, it is not indicated to treat pyelonephritis [21].

5. Conclusions

Uncomplicated UTI treatment is becoming more difficult to manage because the susceptibility profiles of current oral antimicrobials are becoming more resistant. For simple cystitis, nitrofurantoin is at the lower limit of acceptable susceptibility to continue to be an antimicrobial of choice, but it is still very active for *E. coli*, as well as A/C. For pyelonephritis, fluoroquinolones are not suitable as a first line therapy and should be replaced by ceftriaxone or gentamicin. Judicious use of antimicrobials, adhesion to guidelines, and new drug alternatives should be considered as strategies to avoid increasing resistance.

Acknowledgments

The authors thank Elisa Cruz for her helpful assistance and Rogério Ruscitto for his statistical analysis assistance.

Author Contributions

Marcelo Hisano worked on collecting data and preparing the manuscript. Homero Bruschini worked on collecting data, preparing and reviewing the manuscript. Antonio Carlos Nicodemo worked on preparing and reviewing the manuscript. Miguel Srougi worked on preparing and reviewing the manuscript.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Foxman, B.; Barlow, R.; D'Arcy, H.; Gillespie, B.; Sobel, J.D. Urinary tract infection: Self-reported incidence and associated costs. *Ann. Epidemiol.* **2000**, *10*, 509–515.
2. Ikäheimo, R.; Siitonen, A.; Heiskanen, T.; Kärkkäinen, U.; Kuosmanen, P.; Lipponen, P.; Mäkelä, P.H. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting: Analysis of a 1-year follow-up of 179 women. *Clin. Infect. Dis.* **1996**, *22*, 91–99.
3. Foxman, B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat. Rev. Urol.* **2010**, *7*, 653–660.
4. Gupta, K.; Hooton, T.M.; Naber, K.G.; Wullt, B.; Colgan, R.; Miller, L.G.; Moran, G.J.; Nicolle, L.E.; Raz, R.; Schaeffer, A.J.; et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin. Infect. Dis.* **2011**, *52*, e103–e120.
5. Grabe, M.; Bjerklund-Johansen, T.E.; Botto, H.; Çek, M.; Naber, K.G.; Pickard, R.S.; Tenke, P.; Wagenlehner, F.; Wullt, B. EAU Guidelines on Urological Infection. 2013. Available online: http://www.uroweb.org/gls/pdf/18_Urological%20infections_LR.pdf (accessed on 30 December 2013).
6. Colgan, R.; Williams, M.; Johnson, J.R. Diagnosis and treatment of acute pyelonephritis in women. *Am. Fam. Physician* **2011**, *84*, 519–526.
7. Kahlmeter, G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO-SENS Project. *J. Antimicrob. Chemother.* **2003**, *51*, 69–76.
8. Naber, K.G.; Schito, G.; Botto, H.; Palou, J.; Mazzei, T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): Implications for empiric therapy. *Eur. Urol.* **2008**, *54*, 1164–1175.
9. Kahlmeter, G.; Poulsen, H.O. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: The ECO-SENS study revisited. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2012**, *39*, 45–51.
10. Kiffer, C.R.; Mendes, C.; Oplustil, C.P.; Sampaio, J.L. Antibiotic resistance and trend of urinary pathogens in general outpatients from a major urban city. *Int. Braz. J. Urol.* **2007**, *33*, 42–48.
11. Masterton, R. The importance and future of antimicrobial surveillance studies. *Clin. Infect. Dis.* **2008**, *47*, S21–S31.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; seventeenth to twenty-second informational supplement. CLSI document M100-S17–22. Clinical and Laboratory Standards Institute: Wayne, PA, USA, 2007–2012.
13. Czaja, C.A.; Scholes, D.; Hooton, T.M.; Stamm, W.E. Population-based epidemiologic analysis of acute pyelonephritis. *Clin. Infect. Dis.* **2007**, *45*, 273–280.
14. Nicolle, L.E. Uncomplicated urinary tract infection in adults including uncomplicated pyelonephritis. *Urol. Clin. North Am.* **2008**, *35*, 1–12.
15. Wiles, T.J.; Kulesus, R.R.; Mulvey, M.A. Origins and virulence mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli*. *Exp. Mol. Pathol.* **2008**, *85*, 11–19.
16. Laupland, K.B.; Ross, T.; Pitout, J.D.; Church, D.L.; Gregson, D.B. Community-onset urinary tract infections: A population-based assessment. *Infection* **2007**, *35*, 150–153.

17. Schito, G.C.; Naber, K.G.; Botto, H.; Palou, J.; Mazzei, T.; Gualco, L.; Marchese, A. The ARES study: An international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2009**, *34*, 407–413.
18. Linhares, I.; Raposo, T.; Rodrigues, A.; Almeida, A. Frequency and antimicrobial resistance patterns of bacteria implicated in community urinary tract infections: A ten-year surveillance study (2000–2009). *BMC Infect. Dis.* **2013**, *13*, e19.
19. Wagenlehner, F.M.; Weidner, W.; Naber, K.G. Antibiotics in urology: New essentials. *Urol. Clin. North Am.* **2008**, *35*, 69–79.
20. Haslund, J.M.; Dinesen, M.R.; Nielsen, A.B.S.; Llor, C.; Bjerrum, L. Different recommendations for empiric first-choice antibiotic treatment of uncomplicated urinary tract infections in Europe. *Scand. J. Prim. Health Care* **2013**, *31*, 235–240.
21. Shepherd, A.K.; Pottinger, P.S. Management of urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance. *Med. Clin. North Am.* **2013**, *97*, 737–757.