

UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS PASSO FUNDO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

LUIZ HENRIQUE DONIN DA SILVA

PERFIL DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA DE PATÓGENOS ISOLADOS POR
UROCULTURA EM UM MUNICÍPIO DO NORTE GAÚCHO

PASSO FUNDO, RS
2022

LUIZ HENRIQUE DONIN DA SILVA

**PERFIL DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA DE PATÓGENOS ISOLADOS POR
UROCULTURA EM UM MUNICÍPIO DO NORTE GAÚCHO**

Trabalho de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul, campus Passo Fundo, RS, como requisito parcial para obtenção do título de Médico.

Orientador: Prof. Esp. Nícolas Almeida Leal da Silva

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Renata dos Santos Rabello

PASSO FUNDO, RS

2022

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

Silva, Luiz Henrique Donin da
Perfil de resistência antimicrobiana de patógenos
isolados por urocultura em um município do norte gaúcho
/ Luiz Henrique Donin da Silva. -- 2022.
69 f.

Orientador: Prof. Esp. Nicolas Almeida Leal da Silva
Co-orientadora: Prof. Dra. Renata dos Santos Rabello
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -
Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de
Bacharelado em Medicina, Passo Fundo, RS, 2022.

1. Medicina. 2. Infecções urinárias. 3.
Farmacorresistência bacteriana. 4. Microbiologia. I.
Silva, Nicolas Almeida Leal da, orient. II. Rabello,
Renata dos Santos, co-orient. III. Universidade Federal
da Fronteira Sul. IV. Título.

LUIZ HENRIQUE DONIN DA SILVA

**PERFIL DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA DE PATÓGENOS ISOLADOS POR
UROCULTURA EM UM MUNICÍPIO DO NORTE GAÚCHO**

Trabalho de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul, campus Passo Fundo, RS, como requisito parcial para obtenção do título de Médico.

Este Trabalho de Curso foi defendido e aprovado pela banca em: 22/06/2022.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Esp. Nicolás Almeida Leal da Silva – UFFS, Orientador

Prof. Dr. Marcelo Pimentel – UPF, Avaliador

Prof. Me. Jairo José Caovilla – UFFS, Avaliador

APRESENTAÇÃO

O presente volume constitui-se como Trabalho de Curso da graduação em Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), campus Passo Fundo, onde foi apresentado como requisito parcial para obtenção do título de médico pelo acadêmico Luiz Henrique Donin da Silva, sob orientação do professor Esp. Nícolas Almeida Leal da Silva e coorientação da Prof.^a Dr.^a Renata dos Santos Rabello. Este trabalho foi elaborado em conformidade com o Manual de Trabalhos Acadêmicos da UFFS e com o Regulamento de Trabalho de Curso, tendo como componentes o projeto de pesquisa, o relatório de atividades e um artigo científico. O trabalho foi desenvolvido no período de abril de 2021 até julho de 2022, no decorrer dos componentes curriculares (CCr) Trabalho de Curso I, II e III. Durante o CCr Trabalho de Curso I, o projeto de pesquisa foi elaborado e submetido ao Hospital de Clínicas de Passo Fundo e aos laboratórios Lavoisier Labcenter e Unidos do município de Passo Fundo. O CCr Trabalho de Curso II correspondeu à fase de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa da UFFS e, após emissão de parecer favorável pelo mesmo e aprovação pelas três instituições participantes da pesquisa, ao período de coleta de dados (segundo semestre letivo de 2021). O CCr Trabalho de Curso III compreendeu a fase de organização e análise estatística dos dados e elaboração do artigo científico, sendo este em conformidade com as normas da Revista Prevenção de Infecção e Saúde.

RESUMO

As infecções de trato urinário (ITU) estão entre as infecções bacterianas mais frequentes nos seres humanos e são responsáveis por grande número de prescrições de antibióticos, num contexto em que os patógenos multirresistentes têm emergido com uma crescente ameaça à saúde pública. Visando fornecer dados para embasar o uso racional de antimicrobianos, este trabalho busca identificar quais os patógenos mais prevalentes em uroculturas, determinar seus perfis de resistência, identificar o perfil demográfico dos pacientes que realizaram uroculturas com resultado positivo e investigar a tendência temporal de aumento no diagnóstico de resistência. Para tal, foram coletados resultados de exames de urocultura positivos e testes de sensibilidade a antimicrobianos realizados entre janeiro de 2017 e dezembro de 2020, em um hospital geral e dois laboratórios de análises clínicas privados em um município do norte gaúcho. Os dados foram registrados e organizados usando o *software* Epidata 3.1 e analisados através da linguagem de programação estatística R, versão 4.1.0. Foram calculadas as frequências absolutas e relativas para os microrganismos identificados, além de quantificada a resistência antimicrobiana apresentada por cada microrganismo contra os fármacos mais usados no tratamento de infecções de trato urinário. Os dados foram estratificados de acordo com sexo e idade dos pacientes, para identificar tendências de resistência ou predomínio de patógenos específicos em subgrupos, bem como identificar tendência temporal de aumento no diagnóstico de resistência. Com isso, confirmou-se a predominância de *Escherichia coli* como principal patógeno (71,7% do total). Tendência de aumento de resistência contra os antimicrobianos ao longo do período estudado foi observada de modo mais significativo apenas com amoxicilina e gentamicina. Como esperado, a maior parte da amostra foi composta pelo sexo feminino (89,2% dos casos).

Palavras-chave: Infecções Urinárias; Farmacorresistência Bacteriana; Microbiologia.

ABSTRACT

Urinary tract infections (UTI) are among the most common bacterial infections in humans and are responsible for a large amount of antibiotic prescriptions, in a world where multidrug-resistant pathogens are becoming an increasingly greater threat to public health. With the goal of providing the data needed for adequate and effective antimicrobial drug prescriptions, this paper aims to identify the most common pathogens isolated in urocultures, describe their antimicrobial resistance profile, identify demographic characteristics of patients whose urocultures had positive results and determine whether or not the rates of antimicrobial resistance increased during the time-period of the study. To achieve this, data consisting in positive urocultures and antimicrobial susceptibility tests done from January 2017 until December 2020 in a general hospital and two private laboratories, both located in a northern city in the state of Rio Grande do Sul, was collected. The data was registered and organized using Epidata 3.1 and analyzed using R (version 4.1.0), a free software environment for statistical computing and graphics. Absolute and relative frequencies were calculated for each pathogen identified and antimicrobial resistance against the most commonly used drugs to treat UTI were quantified for each pathogen species. The data was organized according to age and sex of the patients, in an attempt to identify trends in prevalence of specific species in different subgroups, as well as investigating trends of increasing resistance during the time-period analyzed. *Escherichia coli* was confirmed as the most common pathogen (71,7%). A tendency of increase in antimicrobial drug resistance was observed mainly with amoxicillin + clavulanic acid and gentamicin. As expected, the sample was composed mostly by females (89,2% of cases).

Keywords: Urinary Tract Infections; Drug Resistance, Bacterial; Microbiology.

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO..... | 8 |
| 2. DESENVOLVIMENTO..... | 10 |
| 2.1.PROJETO DE PESQUISA..... | 10 |
| 2.1.1.Tema..... | 10 |
| 2.1.2.Problemas..... | 10 |
| 2.1.3.Hipóteses..... | 10 |
| 2.1.4.Objetivos..... | 11 |
| 2.1.4.1. Objetivo geral..... | 11 |
| 2.1.4.2. Objetivos específicos..... | 11 |
| 2.1.5. Justificativa..... | 11 |
| 2.1.6. Referencial Teórico..... | 12 |
| 2.1.7. Metodologia..... | 17 |
| 2.1.7.1. Tipo de estudo..... | 17 |
| 2.1.7.2. Local e período de realização..... | 17 |
| 2.1.7.3. População e amostragem..... | 17 |
| 2.1.7.4. Variáveis, instrumentos e coletas de dados..... | 18 |
| 2.1.7.5. Processamento e análise dos dados..... | 18 |
| 2.1.7.6. Aspectos éticos..... | 19 |
| 2.1.8. Recursos..... | 21 |
| 2.1.9. Cronograma..... | 22 |
| REFERÊNCIAS..... | 24 |
| APÊNDICE A – FICHA DE COLETA DE DADOS..... | 27 |
| APÊNDICE B – SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) | 28 |
| APÊNDICE C – TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS EM ARQUIVO..... | 30 |
| 2.2. RELATÓRIO DE PESQUISA..... | 32 |
| 3. ARTIGO CIENTÍFICO..... | 36 |
| 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 54 |

| | |
|---|-----------|
| ANEXO A – Parecer de aprovação emitido pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos..... | 55 |
| ANEXO B – Diretrizes para autores – Revista Prevenção de Infecção e Saúde..... | 64 |

1 INTRODUÇÃO

As infecções de trato urinário (ITU), entendidas como os processos infecciosos da uretra, bexiga, ureteres e rins, são as infecções mais comuns em seres humanos depois das infecções respiratórias e constituem-se como um sério problema de saúde pública, motivando 80 a cada 1000 consultas clínicas, de acordo com um estudo brasileiro (MULLER; SANTOS; CORRÊA, 2008). Além disso, as ITUs são o tipo mais frequente de infecção associada aos cuidados em saúde, correspondendo a mais de 40% do total (WAGENLEHNER et al., 2012). Conseqüentemente, ITU são responsáveis por grande volume de prescrições de antimicrobianos.

Em face disso e da emergência de patógenos multirresistentes como uma ameaça cada vez mais grave à saúde pública (KANDIL; CRAMP; VAGHELA, 2016) torna-se claro que o tratamento eficaz das ITU deve pressupor o uso racional dos antimicrobianos, visando a maior probabilidade possível de sucesso terapêutico com a menor taxa possível de indução de resistência. Assim, o tratamento empírico otimizado exige conhecimento dos perfis locais de sensibilidade aos antimicrobianos e da prevalência dos agentes etiológicos mais prováveis ((ROCHA; TUON; JOHNSON, 2012). Desta forma, considerando-se que pode haver significativa variação geográfica nos padrões de prevalência dos principais uropatógenos e seus perfis de resistência, uma investigação direcionada a descrever os padrões de ocorrência local é de suma importância na adequação do tratamento às circunstâncias microbiológicas de uma região específica.

Desse modo, este trabalho visa descrever o perfil de resistência antimicrobiana dos patógenos mais frequentemente isolados em uroculturas realizadas no município de Passo Fundo-RS, através da coleta de resultados de exames de urocultura positivos e testes de sensibilidade a antimicrobianos (TSA) realizados entre janeiro de 2017 e dezembro de 2020, num dos principais hospitais do município e em dois laboratórios privados que prestam serviços à comunidade. Com isso, objetiva-se registrar quais os uropatógenos mais prevalentes, bem como seus perfis de sensibilidade aos antimicrobianos usualmente empregados no

tratamento das ITU, fornecendo aos médicos os dados necessários para uma utilização racional desses fármacos.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 PROJETO DE PESQUISA

2.1.1 Tema

Perfil de resistência antimicrobiana dos patógenos mais prevalentes em uroculturas realizadas em três serviços de saúde de um município do norte gaúcho.

2.1.2 Problemas

Quais são os patógenos mais prevalentes em uroculturas realizadas em três serviços de saúde do norte gaúcho?

Qual é o perfil de resistência dos patógenos mais prevalentes nas uroculturas realizadas?

Qual o perfil demográfico (sexo e idade) dos pacientes que realizam urocultura com resultado positivo?

Há tendência de aumento no diagnóstico de resistência antimicrobiana no decorrer do período estudado?

2.1.3 Hipóteses

Os patógenos mais frequentemente isolados nas uroculturas realizadas serão *Escherichia coli*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis* e *Klebsiella pneumoniae*.

Haverá um alto nível de resistência contra sulfametoxazol/trimetoprima e ampicilina, níveis intermediários de resistência às quinolonas, cefalosporinas e amoxicilina e níveis baixos de resistência contra amoxicilina + ácido clavulânico, fosfomicina, nitrofurantoína e amicacina.

Os pacientes que realizaram urocultura e apresentaram resultado positivo serão predominantemente do sexo feminino, na faixa etária dos 20 aos 40 anos de idade.

Haverá tendência de aumento no diagnóstico de resistência aos antimicrobianos durante o período estudado.

2.1.4 Objetivos

2.1.4.1 Objetivo geral

Identificar o perfil de resistência antimicrobiana dos patógenos mais prevalentes em uroculturas realizadas em três serviços de saúde de um município do norte gaúcho.

2.1.4.2 Objetivos específicos

Descrever quais os patógenos mais frequentemente isolados nas uroculturas realizadas.

Descrever o perfil demográfico (idade e sexo) dos pacientes que realizaram urocultura com resultado positivo.

Quantificar a resistência antimicrobiana detectada por teste de sensibilidade a antimicrobianos (TSA), contra os principais fármacos utilizados no tratamento de infecções de trato urinário.

Quantificar a tendência de aumento no diagnóstico de resistência a antimicrobianos específicos durante o período estudado.

2.1.5 Justificativa

As infecções de trato urinário estão entre as doenças infecciosas mais comuns no ser humano, representando um sério problema de saúde pública tanto no contexto da atenção básica quanto no meio hospitalar, determinando elevado custo humano e econômico. Dados globais de 1994 estimavam que 150 milhões de pessoas fossem afetadas todos os anos (HARDING; RONALD, 1994), em sua maioria mulheres, sendo projetado que entre 40% e 50% das mulheres e 5% dos homens terão pelo menos um episódio de ITU durante a vida (TOTSIKA et al., 2012). Embora dados de abrangência global mais atualizados não estejam disponíveis, dados locais indicam que, no Reino Unido, ITU corresponde a 1%-3% de todas as consultas médicas (SCHMIEMANN et al., 2010) e levantamentos realizados nos Estados Unidos apontam ITU como a infecção mais comum em pacientes

ambulatoriais (MEDINA; CASTILLO-PINO, 2019), determinando um custo financeiro de 2,8 bilhões de dólares apenas naquele país, no ano de 2011 (SIMMERING et al., 2017). Além disso, ITU também é principal tipo de infecção nosocomial e associada aos cuidados em saúde, correspondendo a mais de 40% do total de casos (WAGENLEHNER et al., 2012), e a principal causa de bacteremia por *E. coli* (FOXMAN, 2014). Apesar da alta incidência de ITU de acordo com os dados disponíveis, dados atualizados e abrangentes para a América Latina não existem no momento (MEDINA; CASTILLO-PINO, 2019). Ainda assim, num estudo brasileiro, ITU foi a infecção bacteriana mais comum, motivando 80 a cada 1000 consultas clínicas (MULLER; SANTOS; CORRÊA, 2008).

Atualmente, considera-se como padrão ouro para o diagnóstico um exame de urocultura positivo na vigência de sintomas de ITU, visando o isolamento do agente etiológico específico e determinação da melhor terapia antimicrobiana através do teste de sensibilidade a antimicrobianos (TSA). No entanto, coleta de urina e realização urocultura com TSA não estão indicados para todos os pacientes, havendo largo emprego de terapia empírica cujo sucesso se pode tentar assegurar através do conhecimento dos padrões locais de resistência a antimicrobianos, conhecimento este que também encontra utilidade como substrato para formulação de políticas de saúde pública (TANDOGDU; WAGENLEHNER, 2016; HOOTON, 2012).

Nesse sentido, o mapeamento dos padrões locais de resistência aos fármacos antimicrobianos e descrição dos microrganismos mais prevalentes instrumentaliza o médico para uma prescrição mais adequada às necessidades do paciente. Especificamente, a estratificação dos padrões identificados de acordo com sexo e faixa etária permite prescrição de terapia empírica ainda mais adequada, já que há evidências de variabilidade nos microrganismos causadores mais comuns de ITU em diferentes fases da vida, além de perfis diferentes de sensibilidade antimicrobiana em indivíduos de diferentes idades (WALKER et al., 2016).

2.1.6 Referencial teórico

Embora seja largamente considerada como uma das infecções bacterianas mais frequentes, um cálculo de prevalência, incidência e impacto humano e financeiro globais de ITU é difícil de ser realizado, tendo em vista a influência de fatores geográficos e padrões locais de resistência antimicrobiana, bem como o fato de a ITU, em geral, não constituir agravo de notificação compulsória. Assim, acredita-se que a frequência e custos anuais com ITU sejam maiores do que o sugerido pelos dados atualmente disponíveis (ÖZTÜRK; MURT, 2020). Ainda conforme apontado por Tandogdu e Wagenlehner (2016), muitos estudos epidemiológicos utilizam definições discordantes para os conceitos estudados, indicando que existe grande variação nas definições empregadas para patógenos multirresistentes, infecção comunitária, nosocomial e associada aos cuidados em saúde. Além disso, erros de amostragem e viés de seleção comprometem a validade de muitos estudos disponíveis.

No que tange às definições utilizadas para os diferentes conceitos abordados quanto à resistência antimicrobiana, um consenso de especialistas promovido pelo Centro Europeu de Controle e Prevenção de Doenças e pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) norte-americano propôs convencionar como multirresistente (*multi-drug resistant – MDR*) os patógenos que não são susceptíveis a pelo menos um agente em três ou mais classes de antimicrobianos, como extensamente resistentes (*extensively drug resistant – XDR*) os que são resistentes a todas as categorias de antimicrobianos exceto duas ou menos e como microrganismos pan-resistentes (*pan drug resistant – PDR*) aqueles contra os quais nenhum fármaco testado foi eficaz (MAGIORAKOS et al., 2012).

As ITU são classificadas em complicadas e não complicadas, na tentativa de distinguir infecções menos sérias daquelas que apresentam maior risco de recorrência ou progressão para formas graves. Há variação entre os critérios utilizados por diferentes fontes para a classificação de uma infecção como complicada ou não complicada, porém, em geral, admitem-se como não complicadas as ITU que ocorrem em mulheres jovens, não gestantes, na ausência de anormalidades morfológicas ou funcionais do trato urinário e de doenças sistêmicas que aumentem a probabilidade de progressão à gravidade ou recorrência, restando a todos os outros casos o rótulo de ITU complicada. Ademais,

também há a classificação das ITU em baixas (uretrites e cistites) e altas (pielonefrites) (HOOTON, 2012; WAGENLEHNER et al., 2020). No entanto, este sistema de classificação foi alvo de revisão crítica por Johansen e colegas, que apontam que “Uma definição clara para o termo ‘[ITU] complicada’ jamais existiu e as definições atuais de ITU complicada causam muitas controvérsias”, adicionando ainda que “em homens, por definição, ITU teria de ser classificada como complicada, mas que, embora raro, cistite aguda também existe em homens, especialmente homens jovens” (JOHANSEN et al., 2011). Em síntese, a classificação resumida das ITU divide-se em infecções complicadas (cistites e pielonefrites complicadas e ITU associada à sondagem vesical) e não complicadas (cistite e pielonefrites agudas não complicadas) (KOLMAN, 2019).

O limiar de bacteriúria para o diagnóstico de cistite aguda não complicada em mulheres jovens era tradicionalmente descrito como CFU/mL $\geq 10^5$, no entanto, estudos mais recentes demonstraram que, nesta população, valores de CFU/mL $\geq 10^2$ podem ser significativos. Em homens com sintomas de trato urinário, CFU/mL $\geq 10^3$ pode ser considerado relevante. No que tange às amostras coletadas por sondagem vesical, tanto em homens quanto mulheres, deve-se considerar um limiar de CFU/mL $\geq 10^2$. Para o diagnóstico de pielonefrite aguda não complicada em ambos os sexos, reconhece-se como limiar adequado para diagnóstico CFU/mL $\geq 10^4$, sendo que a realização de urocultura com TSA está indicada para todos os casos suspeitos de pielonefrite (KOLMAN, 2019; HOOTON, 2012; PIETRUCHA-DILANCHIAN; HOOTON, 2016; SMELOV; NABER; BJERKLUND JOHANSEN, 2016).

A presença de bactérias na urina na ausência de sintomas e sinais clínicos de ITU é denominada bacteriúria assintomática, sendo diagnosticada pela detecção de bactérias em cultura de urina de jato médio, com contagem de CFU/mL $\geq 10^5$ em duas amostras consecutivas para mulheres e em uma única amostra para homens, aceitando-se CFU/mL $\geq 10^2$ como já significativo para amostras coletadas por sondagem vesical de alívio (SMELOV; NABER; BJERKLUND JOHANSEN, 2016). Em geral, não há evidência de benefício com o tratamento de bacteriúria assintomática, exceto em gestantes, devido ao risco maior de progressão para pielonefrite e desfechos negativos para o conceito (parto prematuro e baixo peso ao

nascer) e indivíduos que passarão por procedimentos cirúrgicos urológicos (KÖVES et al., 2017; SCHNARR; SMAILL, 2008).

Resultados de um estudo multicêntrico multinacional sobre infecções em pacientes urológicos hospitalizados, o Global Prevalence of Infections in Urology Study (GPIU), englobando dados de 2003 a 2010, identificaram uma incidência de ITU associada aos cuidados em saúde (ITUACS) de 9,4%, a maioria em homens (70,4%) e tendo bacteriúria assintomática e cistite como as apresentações mais frequentes (27% e 26% do total de casos, respectivamente) (CEK et al., 2014). Análise de perfis de resistência antimicrobiana baseada em dados do mesmo estudo mostrou que imipenem foi o único antibiótico com taxa global de resistência menor do que 10%, enquanto que sulfametoxazol-trimetoprima (SMX-TMP) demonstrou os maiores níveis globais de resistência (TANDOGDU et al., 2014).

Com relação à ITU adquirida na comunidade, uma revisão de literatura abordando dados epidemiológicos globais (TANDOGDU; WAGENLEHNER, 2016) encontrou *E. coli* como o patógeno mais prevalente, seguido por *Proteus* spp., *Staphylococcus saprophyticus* e *Klebsiella* spp. Neste sentido, dados estadunidenses de abrangência nacional estimam que as ITU adquiridas na comunidade foram responsáveis, no ano de 2007, por 0,7% de todos os cuidados em saúde a nível ambulatorial (SCHAPPERT; RECHTSTEINER, 2011). No Brasil, Reu et al. (2018) conduziram estudo na região de Curitiba, na qual calcularam uma incidência de ITU comunitária de 17,2%, identificando *E. coli* como agente etiológico mais comum de ITU adquirida na comunidade (54,7% do total), seguido de *Streptococcus agalactiae* (18,8%), *Proteus mirabilis* (5,6%), *Enterococcus* spp. (5,2%), *Staphylococcus* spp.(4,8%). e *Klebsiella* spp. (3,9%), atribuindo a outros patógenos não identificados 7% do total de casos.

A presença de comorbidades é relevante na etiopatogênese da ITU. Nos pacientes diabéticos, por exemplo, foram reportadas frequências maiores de infecção por *Klebsiella*, *Enterobacter* e *Candida*. Além disso, embora as ITU não complicadas sejam, em geral, causadas por patógeno único, a presença de sonda vesical ou outras modalidades de instrumentação de trato urinário estão associadas ao isolamento mais frequente de múltiplos patógenos (MEDINA; CASTILLO-PINO, 2019). Similarmente, conforme exposto por Klein e Hultgren (2020), embora a *E.*

coli uropatogênica (UPEC) matenha-se como agente causativo dominante, as infecções associadas ao cateterismo vesical e aos cuidados em saúde em geral são mais frequentemente causadas por gram-positivos e fungos do que as ITU comunitárias. Neste contexto, um estudo norte-americano identificou os microrganismos do grupo ESKAPE (*Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* spp.) como principais agentes etiológicos depois de UPEC nas ITUACS (MAGILL et al., 2014). Microrganismos do grupo ESKAPE figuram na lista de patógenos para os quais novos antibióticos são urgentemente necessários (*Priority 1: critical group*), publicada pela Organização Mundial da Saúde (ONU) em 2017, que inclui *A. baumannii*, *P. aeruginosa* e espécies de *Enterobacteriaceae* (HAVENGA et al., 2019). Dentre estes, *Acinetobacter baumannii* representa ameaça especialmente grave em razão da resistência a carbapenêmicos e cefalosporinas de terceira geração (BAGIŃSKA et al., 2021) . Na América Latina, dados de 2016 já indicavam que 85% dos isolados de *A. baumannii* era multirresistentes (LOB et al., 2016) e, embora apenas cerca de 2% dos casos de ITU sejam atribuídos a este patógeno em estudos globais, sua presença em unidades de terapia intensiva (UTI) e altas taxas de resistências a múltiplos fármacos o tornam uma ameaça preocupante (DI VENANZIO et al., 2019).

Nesse contexto, a vigilância epidemiológica fornece dados populacionais sobre os padrões de resistência antimicrobiana, os quais servem de substrato para formulação de políticas de saúde pública, permitem avaliar o impacto dos protocolos de prescrição empírica e ajudam a melhor compreender a necessidade de desenvolvimento de novos fármacos, bem como permite mensurar os efeitos de políticas para a utilização racional de antimicrobianos (CRITCHLEY; KARLOWSKY, 2004).

Ainda nesta linha, como tentativa de desestimular o uso desnecessário de antimicrobianos de amplo espectro, políticas de comunicação seletiva de resultados de antibiogramas têm sido testadas. Num estudo brasileiro, a não notificação, no resultado do antibiograma, da susceptibilidade de microrganismos da família *Enterobacteriaceae* ao ciprofloxacino resultou em diminuição da prescrição desse fármaco com aumento compensatório da prescrição de fosfomicina e nitrofurantoína (PEREIRA; POÇAS; ALVES, 2021).

2.1.7 Metodologia

2.1.7.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo com abordagem quantitativa observacional, transversal de caráter descritivo.

2.1.7.2 Local e período de realização

A coleta de dados para a realização do presente estudo será realizada no laboratório de análises clínicas do Hospital de Clínicas de Passo Fundo (HCPF) e nas redes de laboratórios Unidos e Lavoisier Labcenter da cidade de Passo Fundo, RS. O período de realização do estudo será de agosto de 2021 a julho de 2022.

2.1.7.3 População e amostragem

A população em análise nesta pesquisa consiste nos pacientes que realizaram exames de urocultura com teste de sensibilidade a antimicrobianos (TSA). Para a coleta no laboratório Unidos do município de Passo Fundo, abrangendo o período de janeiro de 2017 a dezembro de 2020, um cálculo amostral através do método de Slovin, baseado em estimativa de 3000 participantes e considerando um erro amostral de 0,05% e um intervalo de confiança de 95%, resulta na amostragem de 353 casos. Para os casos provenientes do HCPF, através do mesmo método e parâmetros, baseado numa estimativa de uroculturas positivas para as quais houve realização de TSA de cerca de 5.526 casos, estima-se uma amostra de 373 participantes. Para a coleta no Lavoisier Labcenter, considerando-se uma estimativa de base de 1900 casos, calcula-se uma amostra de 330 participantes.

Os critérios de inclusão na pesquisa são ter realizado exame de urocultura com TSA, com resultado positivo, isto é, houve crescimento de microrganismo, no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2020, em um dos três locais de coleta: laboratório de análises clínicas do HCPF, laboratório Lavoisier Labcenter ou laboratório Unidos, no município de Passo Fundo – RS.

Os critérios de exclusão são registros de dados incompletos, apresentando ausência de uma ou mais das variáveis que se pretende coletar.

Para a seleção dos exames de urocultura que serão incluídos no estudo, procederá uma amostragem sistemática aleatória, na qual será coletado 1 a cada 14 exames no HCPF, 1 a cada 6 no Lavoisier Labcenter e 1 a cada 9 no laboratório Unidos.

2.1.7.4 Variáveis, instrumentos e coleta de dados

A coleta de dados será realizada nas dependências do HCPF, em sala reservada, através de dados de *login* fornecidos pela instituição especificamente para o propósito de pesquisa, mediante comum acordo de data e hora entre o acadêmico, os professores-orientadores e setor responsável do HCPF, sem prejuízo da rotina de trabalho da instituição. A coleta no laboratório Unidos se dará mediante contato telefônico com o responsável técnico que disponibilizará os dados em planilha eletrônica, sem incluir dados pessoais de identificação dos participantes. A coleta de dados no laboratório Lavoisier Labcenter ocorrerá em data, local e horários acordados entre o acadêmico autor e a direção da instituição, mediante acesso ao sistema informatizado do laboratório, nas dependências do mesmo.

Para cada exame obtido, serão extraídas como variáveis qualitativas o nome do patógeno ou patógenos isolados, os resultados do TSA como “susceptível” ou “resistente” para cada fármaco testado e o sexo do paciente. Como variáveis quantitativas serão extraídos a idade, data de realização do exame e o número de unidade formadoras de colônias (CFU/mL). As informações serão coletadas em instrumento apresentado no Apêndice A.

2.1.7.5 Processamento e análise dos dados

Os dados obtidos no HCPF serão duplamente digitados a partir das fontes disponibilizadas pelo laboratório, utilizando-se o *software* Epidata 3.1 (distribuição livre). Após a digitação, serão incorporados na mesma planilha eletrônica contendo os dados obtidos no laboratório Unidos. O arquivo será armazenado no computador

pessoal do acadêmico, com acesso restrito e protegido por senha. Para assegurar a integridade dos dados, estes serão também copiados para uma unidade de armazenamento externa, visando prevenção da perda dos mesmos. Os dados físicos adquiridos através de fichas de coleta impressas serão mantidos também sob a guarda do acadêmico autor por cinco anos, período após o qual serão incinerados.

O processo de análise dos dados e produção das estatísticas descritivas e dos gráficos cabíveis se dará através da linguagem de programação estatística R (versão 4.1.0 "*Camp Pontanezen*"), de distribuição livre, que se encontra licenciada sob a GNU – *General Public License*. Todas as análises serão executadas em ambiente GNU/Linux.

Serão calculadas as frequências absolutas e relativas de isolamento de cada patógeno de acordo com sexo e grupo etário, bem como o perfil geral de resistência de cada microrganismo, definido pela frequência do valor "resistente" da variável resultado do TSA para cada fármaco testado contra o patógeno em questão. A frequência do valor "resistente" para cada fármaco será estabelecida para cada valor de idade e para ambos os sexos, visando compreender possíveis diferenças na prevalência da resistência antimicrobiana. Por fim, os resultados obtidos serão confrontados com as hipóteses anteriormente formuladas e com a literatura médica atual.

2.1.7.6 Aspectos éticos

Este projeto de pesquisa será enviado para a análise da Coordenação de Ensino do Hospital de Clínicas de Passo Fundo, responsável pela regulação das pesquisas acadêmicas realizadas naquele hospital e para os setores responsáveis dos laboratórios Unidos e Lavoisier Labcenter, com o intuito de obter a ciência e concordância das três instituições. Possuindo a aprovação, por meio do cumprimento das exigências requisitadas, o projeto seguirá para a avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), por meio da submissão de arquivo eletrônico contendo o projeto e documentação pertinente na Plataforma Brasil. O estudo, então, iniciará após a aprovação do CEP/UFFS. Para garantir o anonimato dos participantes, seus nomes

e dados de contato que possibilitem identificação não serão coletados dos prontuários, sendo que cada paciente será identificado apenas por um código numérico. Além disso, não haverá contato direto com pacientes nem procedimentos experimentais e, considerando-se o fato de muitos pacientes não serem acompanhados nos serviços de saúde e terem perdido contato com as instituições prestadoras, dificultando a obtenção de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para cada participante, será solicitada a dispensa do TCLE (APÊNDICE B).

O processo de coleta e análise dos dados se dará com esforço máximo de preservação da confidencialidade, posto que os nomes dos pacientes, endereços residenciais ou eletrônicos, bem como números de telefone, não serão transcritos ou salvos em nenhum momento, dificultando a possibilidade de relacionar um indivíduo identificado com um resultado de exame. Todos os dados coletados serão utilizados unicamente para a realização desta pesquisa, não serão liberados para consulta por terceiros ou indivíduos não diretamente envolvidos com este projeto e estarão em conformidade com o Termo de Compromisso de Utilização de Dados em Arquivo (APÊNDICE C). Os arquivos da pesquisa serão armazenados no computador pessoal do acadêmico responsável pelo projeto, com acesso restrito, e os arquivos físicos, consistindo nas fichas impressas de coleta de dados, serão também mantidos sob a guarda do acadêmico autor em local apropriado e seguro, na sala de professores da UFFS – Campus Passo Fundo, em armário com chave. Após período de armazenamento de 5 anos, todos os dados serão permanentemente excluídos do computador do acadêmico e do *backup* externo e os arquivos físicos serão incinerados.

Os riscos relativos à realização desta pesquisa incluem a possibilidade de identificação acidental dos participantes, embora remota, uma vez que os dados coletados não incluirão nomes ou informações de contato, mas apenas dados de interesse puramente técnico. Apesar disso, buscar-se-á prevenir a identificação de participantes, caso haja menção acidental aos seus nomes ou dados de identificação, pela deleção de tais dados. Ainda, os dados coletados somente serão acessados pela equipe de pesquisa em ambiente privativo. Caso ocorra comprometimento do sigilo dos dados ou identificação indevida de pacientes, todas as instituições envolvidas serão imediatamente notificadas e os dados não mais

serão utilizados, levando, portanto, à exclusão dos dados e à interrupção da pesquisa.

Não haverão benefícios diretos aos participantes do estudo. No entanto, como benefícios indiretos advindos da realização desta pesquisa, ressalta-se a possibilidade de mapeamento dos padrões locais de resistência antimicrobiana na comunidade, podendo vir a colaborar com a prescrição de antibioticoterapias empíricas mais adequadas, refletindo benefícios econômicos e de saúde para a população local. Além disso, resultados como os que se espera obter com este projeto podem ajudar a guiar a elaboração de políticas públicas em sintonia com as necessidades médicas locais.

O retorno da pesquisa à comunidade e aos participantes anônimos não se dará de forma direta, mas pela publicação de artigo contendo os resultados da análise dos dados, visando contribuir para a melhoria dos cuidados em saúde na comunidade. Além disso, será enviado para as instituições, relatório com os resultados da pesquisa.

Este estudo se justifica, portanto, pela alta incidência de infecções de trato urinário, associada ao problema crescente da resistência bacteriana a múltiplos fármacos, que vem determinando morbidade e mortalidade cada vez maiores, bem como maior custo financeiro relativo ao tratamento dos pacientes acometidos pela referida enfermidade. Neste sentido, as evidências apontam que a prescrição de antibioticoterapia empírica guiada pelo conhecimento do padrão local de resistência aos antimicrobianos pode ajudar a reduzir o impacto humano e econômico das infecções de trato urinário, tanto pelo auxílio direto no contexto da prescrição médica quanto pelo propósito de vigiância epidemiológica, a que também se presta. Espera-se, assim, fornecer à comunidade assistencial local informações que lhes sejam úteis na tarefa prover à população serviços de saúde de qualidade e apoiados em dados que reflitam a realidade local.

Assim, a pesquisa se justifica pelas consequências diretas para a prática médica, oriundas do conhecimento dos padrões de resistência antimicrobiana dos uropatógenos mais prevalentes, estabelecendo-se como base epidemiológica para prescrição de antibioticoterapia empírica mais adequada às necessidades dos pacientes da região estudada, uma vez que serão melhor conhecidas as

características dos agentes etiológicos mais prováveis. Desta forma, espera-se que a eficácia das terapias possa ser aprimorada com base nos resultados desta pesquisa, acarretando uso mais racional dos fármacos e, com isso, possibilitando maior eficácia do tratamento, menor custo financeiro e maior segurança para os pacientes. Ademais, espera-se documentar a evolução temporal dos padrões de resistência antimicrobiana e prevalência dos microrganismos mais implicados na patogênese das infecções de trato urinário, compondo, juntamente ao restante da literatura pertinente, corpo de conhecimento que permita o entendimento da dinâmica desta patologia na comunidade, fornecendo também substrato epidemiológico para elaboração de políticas públicas mais bem embasadas na realidade e assim, espera-se, mais eficazes.

2.1.8 Recursos

O presente projeto de pesquisa será custeado inteiramente pelo acadêmico autor, não cabendo à Universidade Federal da Fronteira Sul nem às instituições fornecedoras dos dados qualquer necessidade de financiamento de tais custos. Todos os recursos de *software* se incluem na categoria de *software* livre e não gerarão qualquer ônus financeiro a nenhuma das partes.

| Item | Unidade | Quantidade | Valor Unitário (R\$) | Valor Total |
|---|---------------------------|------------|----------------------|---------------------|
| PenDrive 8GB USB 2.0 | Embalagem com 1 unidade | 1 | 19,90 | 19,90 |
| Papel sulfite branco, tamanho A4 | Emabalagem com 500 folhas | 1 | 24,90 | 24,90 |
| Caneta esferográfica azul tamanho 1.0mm | Embalagem com 4 | 2 | 4,10 | 8,20 |
| | | | | Total: 53,00 |

2.1.9 Cronograma

REFERÊNCIAS

- BAGIŃSKA, N. et al. The Role of Antibiotic Resistant *A. baumannii* in the Pathogenesis of Urinary Tract Infection and the Potential of Its Treatment with the Use of Bacteriophage Therapy. **Antibiotics**, v. 10, n. 3, 9 mar. 2021.
- CEK, M. et al. Healthcare-associated urinary tract infections in hospitalized urological patients—a global perspective: results from the GPIU studies 2003–2010. **World Journal of Urology**, v. 32, n. 6, p. 1587–1594, 1 dez. 2014.
- CRITCHLEY, I. A.; KARLOWSKY, J. A. Optimal use of antibiotic resistance surveillance systems. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 10, n. 6, p. 502–511, 1 jun. 2004.
- DI VENANZIO, G. et al. Urinary tract colonization is enhanced by a plasmid that regulates uropathogenic *Acinetobacter baumannii* chromosomal genes. **Nature Communications**, v. 10, 24 jun. 2019.
- FOXMAN, B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 28, n. 1, p. 1–13, mar. 2014.
- HARDING, G. K.; RONALD, A. R. The management of urinary infections: what have we learned in the past decade? **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 4, n. 2, p. 83–88, jun. 1994.
- HAVENGA, B. et al. Exploring the antimicrobial resistance profiles of WHO critical priority list bacterial strains. **BMC Microbiology**, v. 19, 23 dez. 2019.
- HOOTON, T. M. **Uncomplicated Urinary Tract Infection**. n-clinical-practice. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMcp1104429>>. Acesso em: 15 jun. 2021.
- JOHANSEN, T. E. B. et al. Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an EAU/ESIU classification system. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 38 Suppl, p. 64–70, dez. 2011.
- KANDIL, H.; CRAMP, E.; VAGHELA, T. Trends in Antibiotic Resistance in Urologic Practice. **European Urology Focus**, v. 2, n. 4, p. 363–373, 1 out. 2016.
- KOLMAN, K. B. Cystitis and Pyelonephritis: Diagnosis, Treatment, and Prevention. **Primary Care**, v. 46, n. 2, p. 191–202, jun. 2019.
- KÖVES, B. et al. Benefits and Harms of Treatment of Asymptomatic Bacteriuria: A Systematic Review and Meta-analysis by the European Association of Urology Urological Infection Guidelines Panel. **European Urology**, v. 72, n. 6, p. 865–868, dez. 2017.

- LOB, S. H. et al. Regional differences and trends in antimicrobial susceptibility of *Acinetobacter baumannii*. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 47, n. 4, p. 317–323, abr. 2016.
- MAGILL, S. S. et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. **The New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 13, p. 1198–1208, 27 mar. 2014.
- MAGIORAKOS, A.-P. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. **Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 18, n. 3, p. 268–281, mar. 2012.
- MEDINA, M.; CASTILLO-PINO, E. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. **Therapeutic Advances in Urology**, v. 11, p. 1756287219832172, 1 jan. 2019.
- MULLER, E. V.; SANTOS, D. F. DOS; CORRÊA, N. A. B. Prevalência de microrganismos em infecções do trato urinário de pacientes atendidos no laboratório de análises clínicas da Universidade Paranaense - Umuarama - PR. **Rev. bras. anal. clin**, p. 35–37, 2008.
- ÖZTÜRK, R.; MURT, A. Epidemiology of urological infections: a global burden. **World Journal of Urology**, v. 38, n. 11, p. 2669–2679, nov. 2020.
- PEREIRA, M.; POÇAS, G.; ALVES, V. Impacto do antibiograma seletivo nas uroculturas em cuidados primários. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 57, 12 fev. 2021.
- PIETRUCHA-DILANCHIAN, P.; HOOTON, T. M. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Urinary Tract Infection. **Microbiology Spectrum**, v. 4, n. 6, dez. 2016.
- REU, C. E. et al. Epidemiology of pathogens causing urinary tract infections in an urban community in southern Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 22, p. 505–507, dez. 2018.
- ROCHA, J. L.; TUON, F. F.; JOHNSON, J. R. Sex, drugs, bugs, and age: rational selection of empirical therapy for outpatient urinary tract infection in an era of extensive antimicrobial resistance. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 16, p. 115–121, abr. 2012.
- SCHAPPERT, S. M.; RECHTSTEINER, E. A. Ambulatory medical care utilization estimates for 2007. **Vital and Health statistics. Series 13, Data From the National Health Survey**, n. 169, p. 1–38, 1 abr. 2011.

SCHMIEMANN, G. et al. The Diagnosis of Urinary Tract Infection. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 107, n. 21, p. 361–367, maio 2010. SCHNARR, J.; SMAILL, F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 38 Suppl 2, p. 50–57, out. 2008. SIMMERING, J. E. et al. The Increase in Hospitalizations for Urinary Tract Infections and the Associated Costs in the United States, 1998–2011. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 4, n. 1, 1 jan. 2017.

SMELOV, V.; NABER, K.; BJERKLUND JOHANSEN, T. E. Improved Classification of Urinary Tract Infection: Future Considerations. **European Urology Supplements**, Incorporating the EAU-EBU Update Series. v. 15, n. 4, p. 71–80, 1 jul. 2016.

TANDOGDU, Z. et al. Resistance patterns of nosocomial urinary tract infections in urology departments: 8-year results of the global prevalence of infections in urology study. **World Journal of Urology**, v. 32, n. 3, p. 791–801, 1 jun. 2014.

TANDOGDU, Z.; WAGENLEHNER, F. M. E. Global epidemiology of urinary tract infections. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 29, n. 1, p. 73–79, fev. 2016. TOTSIKA, M. et al. Uropathogenic Escherichia coli mediated urinary tract infection. **Current Drug Targets**, v. 13, n. 11, p. 1386–1399, out. 2012.

WAGENLEHNER, F. M. E. et al. Epidemiology, treatment and prevention of healthcare-associated urinary tract infections. **World Journal of Urology**, v. 30, n. 1, p. 59–67, 1 fev. 2012.

WAGENLEHNER, F. M. E. et al. Epidemiology, definition and treatment of complicated urinary tract infections. **Nature Reviews Urology**, v. 17, n. 10, p. 586–600, out. 2020.

WALKER, E. et al. Clinical Management of an Increasing Threat: Outpatient Urinary Tract Infections Due to Multidrug-Resistant Uropathogens. **Clinical Infectious Diseases**, v. 63, n. 7, p. 960–965, 1 out. 2016.

**APÊNDICE B – SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO
LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**

Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/UFFS

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)
SOLICITAÇÃO DE DISPENSA**

**PERFIL DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA DE PATÓGENOS ISOLADOS POR
UROCULTURA EM UM MUNICÍPIO DO NORTE GAÚCHO**

A presente pesquisa será realizada pelo acadêmico Luiz Henrique Donin da Silva, discente do curso de graduação em medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), campus Passo Fundo, sob a orientação do Professor Esp. Nícolas Almeida Leal da Silva e coorientação da Professora Dr^a. Renata dos Santos Rabello.

A pesquisa objetiva elucidar o perfil de resistência dos microrganismos mais frequentemente isolados em uroculturas realizadas em três serviços de saúde (dois laboratórios privados de análises clínicas e um hospital geral) de um município do norte gaúcho, possibilitando caracterizar o perfil microbiológico local das infecções de trato urinário na tentativa de ajudar a promover terapia empírica mais eficaz para tais enfermidades.

O estudo será realizado a partir de dados obtidos diretamente de um dos laboratório de análises clínicas, neste caso sem acesso a prontuários, sendo fornecidos pela instituição sem menção a nomes de pacientes ou outros dados que permitam identificá-los diretamente, e também através do acesso ao sistema de prontuários eletrônicos de um hospital geral e ao sistema informatizado de um segundo laboratório privado, situações nas quais todas as medidas serão tomadas para prevenir a identificação dos participantes, os quais terão seus nomes substituídos por números de identificação. Além disso, neste contexto, dados pessoais de identificação, como nomes, endereços físicos ou eletrônicos, bem como números de telefone ou quaisquer outros dados que pudessem vir a ser utilizados

para identificar participantes, não serão coletados em nenhum momento, visando dificultar ao máximo a possibilidade de relacionar um indivíduo em específico com um resultado de exame. A coleta de dados extrairá apenas os resultados de exames de urocultura e teste de sensibilidade a antimicrobianos (TSA), bem como sexo e idade do paciente e data de realização da análise. Ademais, os pesquisadores comprometem-se, em caso de violação da confidencialidade dos dados, a não mais utilizá-los e interromper a pesquisa.

Não haverá benefício direto aos pacientes com sua participação anônima nesta pesquisa. Entretanto, os resultados obtidos poderão ser utilizados para melhoria da qualidade dos cuidados em saúde na região, bem como auxiliar na elaboração de políticas de saúde pública relativas ao tópico de microbiologia, patógenos resistentes a antimicrobianos e infecções de trato urinário, produzindo benefícios indiretos para os pacientes e para a comunidade em geral, além de contribuir para uma melhor descrição do contexto epidemiológico local.

Destaca-se ainda que os resultados da pesquisa serão publicados e disponibilizados para a comunidade científica, para as instituições participantes e para a sociedade em geral, podendo servir de base para investigações futuras e para vigilância epidemiológica dos padrões de resistência antimicrobiana em uropatógenos, bem como acompanhar as tendências temporais das frequências de isolamento de diferentes espécies microbianas em exames de urocultura.

Considerando-se a frequente perda de vínculo dos pacientes com as instituições e que o presente projeto prevê a utilização de dados anônimos, sem incluir interação direta com pacientes nem realização de procedimentos experimentais, e considerando também todas as precauções tomadas no acesso aos prontuários e a não coleta de dados ou informações de contato, bem como o espectro limitado de dados coletados, a relevância da pesquisa e seu potencial para colaborar com o aprimoramento dos cuidados em saúde na cidade de Passo Fundo, solicita-se a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Prof. Esp. Nicolas Almeida Leal da Silva

Passo Fundo, 27 de julho de 2021

APÊNDICE C – TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS EM ARQUIVO

UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL – UFFS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS – CEP/UFFS

TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS EM ARQUIVO

Título do projeto: Perfil de resistência antimicrobiana de patógenos isolados por urocultura em um município do norte gaúcho.

Pesquisador responsável: Prof. Esp. Nicolas Almeida Leal da Silva

A equipe de pesquisa responsável pelo presente projeto compromete-se com a preservação dos dados dos participantes do estudo, os quais serão coletados a partir de resultados de exames de urocultura e testes de sensibilidade a antimicrobianos (TSA) realizados pelo laboratório de análises clínicas do HCPF e pelos laboratórios Unidos e Lavoisier Labcenter do município de Passo Fundo. Os pesquisadores conduzirão o estudo observando todas as exigências éticas e legais para o manuseio de informações de pacientes e tomarão todas as medidas necessárias para garantir a confidencialidade dos dados coletados, não permitindo seu acesso por indivíduos não diretamente envolvidos com o projeto bem como apenas realizando as análises e consultas a esses dados em ambiente privativo. Por fim, comprometem-se a utilizar tais dados exclusivamente para os fins desta pesquisa, cujos resultados somente serão divulgados anonimamente.

Prof. Esp. Nicolas Almeida Leal da Silva

Prof.^a Dr.^a Renata dos Santos Rabello

Luiz Henrique Donin da Silva

Passo Fundo, 27 de julho de 2021

2.2 RELATÓRIO DE PESQUISA

O presente trabalho foi desenvolvido pelo acadêmico Luiz Henrique Donin da Silva, sob a orientação do Prof. Esp. Nícolas Almeida Leal da Silva e coorientação da Prof.^a Dr.^a Renata dos Santos Rabello, na condição de Trabalho de Curso exigido como requisito parcial para aquisição do título de médico, no decorrer do curso de medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), *campus* Passo Fundo. O Hospital de Clínicas de Passo Fundo (HCPF) recebeu o Formulário de Solicitação de Pesquisa no dia 12 de agosto de 2021, tendo emitido parecer favorável no dia 27 de agosto e, novamente, após correção de erro na confecção do documento de autorização de pesquisa, identificada em análise documental pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFFS (CEP-UFFS), uma nova e definitiva versão foi liberada no dia 30 de setembro de 2021. Os laboratórios Lavoisier Labcenter e Unidos emitiram parecer favorável à coleta de dados em suas instalações, na forma de assinatura de Termo de Ciência e Concordância, no dia 11 de agosto de 2021. A submissão ao CEP-UFFS, via Plataforma Brasil, deu-se em 21 de setembro. Pendências documentais foram inicialmente apontadas em 24 de setembro, sendo feito reenvio do projeto no dia seis de outubro. Novamente, no dia oito de outubro, pendências documentais adicionais foram identificadas e corrigidas e nova submissão do projeto ocorreu no mesmo dia, sendo aceito para apreciação ética em 13 de outubro. O parecer consubstanciado foi liberado no dia 20, apontando exigência de correção da data prevista para início da coleta de dados para somente após aprovação pelo CEP, bem como indicando necessidade de elaborar melhor justificativa para a pesquisa, na seção “Metodologia proposta”. Os ajustes cabíveis foram executados e, em 27 de outubro, o projeto foi novamente enviado para análise.

Visando atender às exigências do CEP, alterou-se o cronograma de execução no projeto tanto na Plataforma Brasil quanto no projeto de pesquisa, estipulando-se nova estimativa de início para a coleta de dados, bem como enfatizando que esta somente teria início após completados todos os trâmites necessários. Ademais, redigiu-se novo parágrafo explorando a justificativa para a realização da pesquisa e seus benefícios esperados para a comunidade local, tendo sido este novo trecho incorporado à seção de metodologia do trabalho.

Em 19 de novembro, foi emitido pelo CEP o parecer consubstanciado de aprovação (número do parecer: 5.115.649). Uma vez liberada a execução da pesquisa conforme o referido parecer, deu-se início aos procedimentos necessários à coleta. O acadêmico responsável efetuou contato telefônico com os laboratórios Lavoisier Labcenter e Unidos em 29 de novembro, de modo a reiterar a metodologia de coleta já esclarecida anteriormente e descrita no projeto. O responsável técnico pelo Laboratório Unidos comprometeu-se a ceder os dados conforme ficha de coleta fornecida pela equipe de pesquisa. A administração do laboratório Lavoisier Labcenter solicitou que fosse marcada reunião com o acadêmico, nas dependências de uma das unidades da empresa, no dia 3 de dezembro de 2021. Nesta ocasião, foram novamente explanados os objetivos da pesquisa e sanadas dúvidas pontuais da equipe do laboratório quanto aos procedimentos de coleta. Após isso, a administração do laboratório Lavoisier Labcenter concedeu autorização para acesso ao sistema de armazenamento de dados e a coleta foi iniciada no dia seguinte, 4 de dezembro, utilizando-se a ficha de coleta e os procedimentos metodológicos constantes na seção “Metodologia” do projeto de pesquisa em questão.

Visando acesso aos dados referentes ao HCPF e obedecendo aos procedimentos estabelecidos por esta instituição, no dia 26 de novembro foram enviados, por e-mail, o projeto de pesquisa em formato PDF, o termo de compromisso de devolução científica devidamente assinado, a apólice de seguro referente ao acadêmico responsável (que realizará a coleta) e o parecer consubstanciado emitido pelo CEP, evidenciando a liberação para a coleta de dados. Deste modo, o HCPF autorizou o cadastramento do acadêmico responsável para acesso ao sistema MV2000, junto ao departamento de tecnologia de informação do hospital. No mesmo dia 26, o departamento de TI da instituição entrou em contato com o acadêmico via e-mail fornecendo as instruções necessárias e efetuando o cadastro, tendo sido fornecidos usuário e senha para acesso ao sistema.

Mediante acesso inicial ao sistema MV2000 no HCPF, verificou-se que o nível de autorização de acesso concedida ao acadêmico não permitia a geração dos relatórios estatísticos com a relação de pacientes cujos dados eram de interesse da pesquisa. Após contato com os setores de tecnologia da informação (TI) e pesquisa acadêmica da instituição, foi obtida no dia 23 de fevereiro de 2022 uma estimativa

do número de uroculturas realizadas no período estudado, não sendo possível, de acordo com o setor de TI, filtrar os resultados positivos e negativos. Deste modo, calculou-se que durante o período correspondente ao estudo, teriam sido realizadas cerca de 160.000 uroculturas, sendo que a obtenção dos resultados destas somente poderia ser realizada mediante abertura individual dos prontuários em que estavam contidas. Deste modo, considerou-se que a coleta de dados no HCPF seria inviabilizada pela grande quantidade de tempo necessária para atingir o número de casos previstos para esta instituição. Além disso, diferentemente do previsto inicialmente, os dados somente poderiam ser obtidos via acesso a prontuário, o que não estava previsto na metodologia do projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos. Por estas razões, optou-se por não proceder à coleta de dados no HCPF.

Diante das alterações no número de casos previstos em virtude da remoção do HCPF dos locais de coleta, tomou-se a decisão de incluir um número maior de resultados dos outros dois laboratórios participantes, seguindo procedimento de amostragem por conveniência. No laboratório Lavoisier Labcenter, a coleta previa inicialmente a captação de dados de apenas uma unidade da empresa, onde o procedimento de amostragem sistemática aleatória foi realizado como descrito na metodologia do projeto de pesquisa. Posteriormente, outras duas unidades foram incluídas, nas quais todos os resultados de urocultura do período foram coletados. No laboratório Unidos, o procedimento de coleta foi realizado por funcionários do próprio laboratório e os dados foram repassados em formato digital por email, seguindo a ficha de coleta disponibilizada (Apêndice A) Novamente, visando compensar a exclusão do HCPF, todos os resultados de uroculturas positivas realizadas no período estudado foram coletadas. A coleta de dados foi finalizada no dia cinco de maio de 2022, totalizando 1620 casos.

A etapa de dupla digitação dos dados no software EpiData 3.1 foi realizada de acordo com as variáveis presentes na ficha de coleta anexada ao projeto de pesquisa, através de formulários de entrada de dados criados para este fim. O processo foi concluído no dia 12 de maio de 2022.

Todos os dados coletados foram armazenados em ambiente seguro, de acesso restrito da equipe de pesquisa, estando os correspondentes digitais salvos

no computador pessoal do acadêmico, obedecendo às medidas de segurança previamente descritas na metodologia do presente projeto de pesquisa.

Após a etapa de dupla digitação, os dados foram exportados a partir do *software* EpiData 3.1 para um arquivo .csv, o qual foi usado como base de dados para análise estatística realizada em linguagem R, versão 4.1.0, através de *scripts* escritos pelo acadêmico autor. A análise dos dados foi concluída no final do mês de maio.

Finalmente, durante o início do mês de junho de 2022, os resultados da análise de dados foram utilizados na escrita de um artigo científico que, junto ao projeto de pesquisa e ao presente relatório de pesquisa, compõe o volume final. O artigo acima referido foi redigido segundo as normas da Revista Prevenção de Infecção e Saúde, as quais constam no Anexo B.

3. ARTIGO CIENTÍFICO

PERFIL DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA DE UROPATÓGENOS COMUNITÁRIOS EM UM MUNICÍPIO DO NORTE GAÚCHO

Luiz Henrique Donin da Silva¹, Renata dos Santos Rabello², Nicolas Almeida Leal da Silva^{2,3}

1. Discente da Universidade Federal da Fronteira Sul, Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brasil
2. Hospital de Clínicas de Passo Fundo, Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brasil
3. Docente da Universidade Federal da Fronteira Sul, Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brasil

RESUMO

Introdução: infecção de trato urinário (ITU) é uma doença comum e responsável por muitas prescrições empíricas de antimicrobianos. Para auxiliar na escolha da terapia adequada, buscou-se identificar os patógenos mais prevalentes em um município do norte gaúcho e caracterizar seu perfil de resistência aos antimicrobianos. **Delineamento:** abordagem transversal retrospectiva. Resultados de urocultura e antibiograma do período de 2017 a 2020 foram coletados de dois laboratórios, seguindo amostragem por conveniência. Foram geradas tabelas de frequência de isolamento dos patógenos, usando-se teste de Fisher para analisar as diferenças entre sexos, e tabelas de frequência de resistência aos principais antimicrobianos. **Resultados:** foram analisados 1620 casos. O sexo feminino respondeu por 89,2% do total e *E. coli* foi o principal patógeno (71,7%). Os antimicrobianos com maior resistência em *E. coli* foram ampicilina (50,4%) e sulfametoxazol/trimetoprima (30,9%). Os de maior susceptibilidade foram fosfomicina (6,2%), nitrofurantoína (8,3%) e ceftriaxona (6,7%). Os maiores aumentos de resistência em *E. coli* ocorreram com amoxicilina+clavulanato (9,4% para 24,2%) e gentamicina (14,9% para 21,3%). **Implicações:** fosfomicina, ceftriaxona e nitrofurantoína mostraram ser boas opções para tratamento empírico. Ampicilina e sulfametoxazol+trimetoprima devem ser evitados. Para todos os patógenos, a maioria dos antimicrobianos ficou próxima ou acima do limiar de resistência para uso empírico.

Palavras-Chave: Infecções Urinárias; Farmacorresistência Bacteriana; Microbiologia.

INTRODUÇÃO

As infecções de trato urinário (ITU) estão entre as mais prevalentes infecções bacterianas em humanos, assumindo grande importância como motivo para prescrição de antimicrobianos. São afecções bastante comuns, determinando volume significativo de consultas médicas, além de serem a mais frequentes infecções associadas aos cuidados em saúde. São divididas essencialmente em altas (pielonefrite) e baixas (cistite), e ainda em complicadas e não complicadas.¹⁻⁴

A epidemiologia da ITU varia de acordo com idade e sexo. Até um ano de idade, é mais frequente no sexo masculino, refletindo a maior prevalência de malformações congênitas do trato urinário nesse grupo. Após um ano, passa a ser mais frequente no sexo feminino, devido a anatomia do trato geniturinário feminino, uma vez que a uretra mais curta e mais próxima ao ânus facilita a ascensão de potenciais patógenos até a bexiga. A gravidade da infecção pode variar desde bacteriúria assintomática até choque séptico.^{4,5}

A terapêutica da ITU envolve a prescrição empírica de antimicrobianos, frequentemente sem a guia de uma urocultura com teste de sensibilidade, uma vez que estes exames não estão indicados em todos os casos e que nem sempre é possível atrasar o início do tratamento para aguardar os resultados. Desta forma, a escolha do fármaco a ser utilizado deve ser embasada no conhecimento da epidemiologia dos patógenos mais prevalentes, bem como seus perfis de resistência.⁶⁻⁸

Nota-se também que a emergência de patógenos multirresistentes (*MDR - multidrug resistant bacteria*) tem se tornado um problema de saúde pública a nível mundial, dado que estes microrganismos determinam infecções com maiores morbidade e mortalidade, maior custo econômico e maiores tempos de internação, além de restringirem o arsenal farmacológico à disposição para o tratamento de doenças infecciosas.^{8,9}

Em função disso, buscou-se esclarecer quais são os uropatógenos mais frequentemente isolados em amostras de urocultura num município do norte gaúcho, bem como identificar contra quais fármacos houve a maior prevalência de resistência identificada via teste de sensibilidade a antimicrobianos (TSA). Não obstante, intentou-se observar tendências temporais na prevalência de resistência aos principais fármacos testados em TSA ao longo do período estudado e caracterizar as diferenças na prevalência de microrganismos específicos em subgrupos populacionais de interesse, com vistas a

fornecer dados que embasem terapia empírica mais eficaz para ITU na região estudada, analisando dados do período de de primeiro de janeiro de 2017 a 31 de dezembro de 2020.

METODOLOGIA

Estudo transversal de caráter descritivo, em que foram analisados resultados de urocultura com TSA exclusivamente de pacientes ambulatoriais, correspondendo ao período de primeiro de janeiro de 2017 a 31 de dezembro de 2020, coletados através de amostragem por conveniência a partir de bases de dados de dois laboratórios privados no município de Passo Fundo, Rio grande do Sul. Os critérios de inclusão no estudo foram: ter tido resultado de urocultura positivo (isto é, houve crescimento bacteriano, independente de número de unidades formadoras de colônia) no período estudado em qualquer um dos dois laboratórios e que a urocultura tivesse sido acompanhada de antibiograma. Como critério de exclusão foi utilizada a presença de dados incompletos (ausência de qualquer uma das variáveis estudadas e uroculturas não acompanhadas de antibiograma). As variáveis coletadas foram data de realização do exame, idade e sexo do paciente, identificação do microrganismo isolado na urocultura e resultado do TSA, este computado como três variáveis, sensível, intermediário e resistente, cada qual modelada como uma lista dos fármacos dispostos em cada categoria no resultado do exame.

Em um dos laboratórios, os dados foram copiados para fichas de coleta físicas pela própria equipe de pesquisa, mediante acesso ao sistema informatizado do local. Na outra instituição, os dados foram disponibilizados pela própria equipe do laboratório via e-mail. Após reunidos todos os dados, estes foram digitados em formulário do *software* Epidata, versão 3.1, etapa após a qual um arquivo .CSV foi exportado e utilizado como base de dados para as análises estatísticas realizadas através de *scripts* escritos em linguagem R e projetados para gerar tabelas de frequência dos microrganismos identificados, tabelas de prevalência da resistência a cada antimicrobiano para cada espécie de microrganismo identificado, gráficos de prevalência de resistência dos principais fármacos testados para cada espécie de microrganismo, bem como estatísticas descritivas das variáveis idade e sexo, realizando-se análises individualizadas para subgrupos populacionais de interesse, usando-se as definições de criança (de zero a 12 anos de idade incompletos) e adolescente (dos 12 até 18 anos de idade incompletos) do Estatuto da Criança e do Adolescente (Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990)¹⁰ e a definição de idoso empregada pelo Estatuto do Idoso (a partir de 60 anos, de acordo com a Lei nº 10.741, de 1º de outubro de

2003).¹¹ Uma faixa etária adicional de 0 a 2 anos de idade foi utilizada em virtude das diferenças na epidemiologia de ITU neste grupo em relação aos demais, conforme estabelecido pela literatura pertinente. Utilizou-se teste de Fisher para analisar a diferença na frequência de identificação de cada patógeno entre os sexos.

A metodologia de realização das uroculturas e antibiogramas foi a rotineiramente utilizada pelos laboratórios que participaram da pesquisa durante o período estudado. Todos os antibiogramas foram produzidos por método de disco difusão radial (método de Kirby-Bauer). Testes para identificação de microrganismos expressores de betalactamase de espectro estendido (ESBL) e betalactamase cromossomal induzível (BCI) foram realizados como parte integrante do antibiograma em apenas uma instituição. Ambos os laboratórios obedecem às recomendações do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI).¹²

Estudo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal da Fronteira Sul, sob o parecer de número 5.115.649.

RESULTADOS

Foram coletados e analisados 1.620 resultados de uroculturas positivas para crescimento bacteriano com seus respectivos testes de sensibilidade a antimicrobianos (TSA), sendo 229 (14,1%) no ano de 2017, 405 (25,0%) em 2018, 516 (31,9%) em 2019 e 470 (29,0%) em 2020. A amostra foi composta por 89,2% (1445) de indivíduos do sexo feminino e 10,8% (175) do sexo masculino, com médias de idade de 52,31 anos ($\pm 23,52$) e 59,2 anos ($\pm 27,12$), respectivamente. A distribuição dos pacientes por sexo e grupo etário é mostrada na Tabela 1.

Tabela 1: distribuição dos participantes de acordo com sexo e grupo etário, período de 2017 a 2020 (n = 1.620).

| Grupo etário | Masculino | | Feminino | |
|--------------|-----------|------|----------|-------|
| | n | % | n | % |
| 0 - 2 | 9 | 50,0 | 9 | 50,0 |
| 3 - 11 | 14 | 20,0 | 56 | 80,0 |
| 12 - 17 | 0 | 0,0 | 13 | 100,0 |

| | | | | |
|---------|-----|------|------|------|
| 18 - 59 | 36 | 4,3 | 793 | 95,7 |
| ≥ 60 | 116 | 16,8 | 574 | 83,2 |
| Total | 175 | - | 1445 | - |

Destaca-se que a maior proporção de pacientes masculinos com relação ao total do grupo foi observada entre os participantes com idade de zero a dois anos (50,0%), enquanto no grupo de 12 a 17, todos os indivíduos foram do sexo feminino. Tomados em conjunto, os dois grupos etários de idade mais baixa, que juntos compõe a definição de criança do ECA, contabilizam 5,4% do total da amostra, apresentando 26,1% de pacientes masculinos na sua composição.

A prevalência dos principais microrganismos identificados ao longo dos quatro anos analisados é mostrada na Tabela 2. Espécies de gram negativos corresponderam a 88,6% (1.436) da amostra. Nenhum fungo foi isolado nos 1.620 resultados de urocultura incluídos no estudo. Destaca-se ainda que a identificação completa do patógeno (gênero e epíteto específico) não esteve presente em todas as uroculturas.

Tabela 2: Prevalência dos patógenos mais frequentes na amostra de acordo com o sexo do paciente, entre 2017 a 2020.

| Patógeno | Total | | Masculino | | Feminino | | p* |
|--|-------|------|-----------|------|----------|------|---------|
| | n | % | n | % | n | % | |
| <i>Escherichia coli</i> | 1.162 | 71,7 | 85 | 48,6 | 1077 | 74,5 | < 0.001 |
| <i>Klebsiella sp.</i> | 99 | 6,1 | 14 | 8,0 | 85 | 5,9 | 0.448 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 25 | 1,5 | 4 | 2,3 | 21 | 1,5 | |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> | 18 | 1,1 | 2 | 1,1 | 16 | 1,1 | |
| <i>Klebsiella aerogenes</i> | 3 | 0,2 | 0 | 0,0 | 3 | 0,2 | |
| <i>Klebsiella ozaenae</i> | 1 | 0,1 | 0 | 0,0 | 1 | 0,1 | |
| <i>Klebsiella sp.</i> ^a | 52 | 3,2 | 8 | 4,6 | 44 | 3,0 | |
| <i>Staphylococcus coagulase negativo</i> | 94 | 5,8 | 11 | 6,3 | 83 | 5,7 | 0.732 |
| <i>S. saprophyticus</i> | 16 | 1,0 | 0 | 0,0 | 16 | 1,1 | |

| | | | | | | | |
|--|----|-----|----|------|----|-----|---------|
| <i>S. coagulase negativo.</i> ^a | 78 | 4,8 | 11 | 6,3 | 67 | 4,6 | |
| <i>Enterobacter sp.</i> | 85 | 5,2 | 24 | 13,7 | 61 | 4,2 | < 0.001 |
| <i>E. agglomerans</i> | 1 | 0,1 | 0 | 0,0 | 1 | 0,1 | |
| <i>E. cloacae</i> | 2 | 0,1 | 0 | 0,0 | 2 | 0,1 | |
| <i>Enterobacter sp.</i> ^a | 82 | 5,1 | 24 | 13,7 | 58 | 4,0 | |
| <i>Proteus sp.</i> | 63 | 3,9 | 18 | 10,3 | 45 | 3,1 | < 0.001 |
| <i>P. mirabilis</i> | 26 | 1,6 | 9 | 5,1 | 17 | 1,2 | |
| <i>P. vulgaris</i> | 8 | 0,5 | 2 | 1,1 | 6 | 0,4 | |
| <i>Proteus sp.</i> ^a | 29 | 1,8 | 7 | 4,0 | 22 | 1,5 | |
| <i>Enterococcus sp.</i> | 48 | 3,0 | 5 | 2,9 | 43 | 3,0 | 1 |
| <i>E. faecalis</i> | 1 | 0,1 | 0 | 0,0 | 1 | 0,1 | |
| <i>Enterococcus sp.</i> ^a | 47 | 2,9 | 5 | 2,9 | 42 | 2,9 | |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 20 | 1,2 | 6 | 3,4 | 14 | 1,0 | 0.015 |
| Outros | 49 | 3,0 | 12 | 6,86 | 37 | 2,6 | - |

* Valor de p para a comparação entre os sexos (Teste exato de Fisher). ^a Resultados de uroculturas em que foi identificado apenas o gênero da espécie bacteriana, seguida de “sp.”

A distribuição de frequências dos patógenos mais prevalentes identificados no período de 2017 a 2020 é apresentada na Tabela 3. A prevalência de *E. coli* variou de 33,3% a 75,1% nos subgrupos de idade e sexo, sendo menor em pacientes do sexo masculino com menos de dois anos e atingindo seu maior valor em pacientes do sexo feminino com 60 anos ou mais. *Proteus sp.*, *Enterobacter sp.*, e *S. aureus* tiveram maior frequência relativa de detecção no sexo masculino ($p < 0.05$ para os três patógenos).

A média de idade dos pacientes com *S. coagulase negativo*, considerando-se o total da amostra, foi de 41,74 anos ($\pm 20,6$), em comparação com idade média de 53,43 anos ($\pm 23,6$) para *E. coli* e 58,8 ($\pm 22,5$) para *Klebsiella sp.* Considerados conjuntamente, os isolados de *Streptococcus sp.* ($n = 20$, não mostrado nas tabelas) estão concentrados principalmente na faixa dos 20 aos 60 anos de idade (90,0% dos casos). Agrupando-se os

gram positivos de modo geral, verifica-se que 67,9% deles foram isolados de pacientes com idade entre 20 e 60 anos e que estes patógenos apresentaram prevalências semelhantes entre os sexos, 13,7% em homens e 11,1% em mulheres.

Dentre as espécies do grupo ESKAPE¹³, quatro foram identificadas na amostra (*Enterobacter sp.*, *S. aureus*, *K. pneumoniae* e *P. Aeruginosa*), somando 8,3% do total. *Enterococcus faecium* e *Acinetobacter baumannii* não foram reportados nenhuma vez.

Tabela 3: Distribuição das frequências relativas de isolamento dos patógenos mais prevalentes de acordo com sexo e grupo etário dos participantes. Dados de 2017 a 2020, n = 1620.

| Patógeno | Sexo | Grupo etário | | | | |
|--|----------------|-------------------|--------------------|---------------------|----------------------|-------------------|
| | | 0 - 2 (n = 18) | 3 - 11 (n = 70) | 12 - 17 (n = 13) | 18 - 59 (n = 829) | ≥ 60 (n = 690) |
| <i>E. coli</i> (n = 1.162) | T ^a | 44,4 ^d | 68,6 | 69,2 | 72,9 | 71,45 |
| | M ^b | 33,3 ^e | 42,9 | 0,0 | 38,9 | 53,4 |
| | F ^c | 55,6 | 75,0 | 69,2 | 74,4 | 75,1 |
| <i>Klebsiella sp.</i> (n = 99) | T | 0,0 | 4,3 | 7,7 | 4,9 | 7,8 |
| | M | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 11,1 | 8,6 |
| | F | 0,0 | 5,4 | 7,7 | 4,7 | 7,7 |
| <i>Staphylococcus coagulase</i> <i>negativo</i> (n = 94) | T | 0,0 | 4,3 | 7,7 | 8,3 | 3,0 |
| | M | 0,0 | 7,1 | 0,0 | 8,3 | 6,0 |
| | F | 0,0 | 3,6 | 7,7 | 8,3 | 2,4 |
| <i>Enterobacter sp.</i> (n = 85) | T | 16,7 | 7,1 | 7,7 | 3,4 | 7,0 |
| | M | 11,1 | 7,1 | 0,0 | 11,1 | 15,5 |
| | F | 66,7 | 7,1 | 7,7 | 3,0 | 5,2 |
| <i>Proteus sp.</i> (n = 63) | T | 27,8 | 12,9 | 0,0 | 2,3 | 4,3 |
| | M | 33,3 | 42,9 | 0,0 | 5,6 | 6,0 |
| | F | 22,2 | 5,4 | 0,0 | 2,0 | 4,0 |
| <i>Enterococcus sp.</i> (n = 48) | T | 11,1 | 0,0 | 7,7 | 3,3 | 2,6 |
| | M | 22,2 | 0,0 | 0,0 | 2,8 | 1,7 |
| | F | 0,0 | 0,0 | 7,7 | 3,3 | 2,8 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | T | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 1,2 | 1,4 |

| | | | | | | |
|----------|---|-----|-----|-----|------|-----|
| (n = 20) | M | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 2,8 | 4,3 |
| | F | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 1,1 | 0,9 |
| Outros | T | 0,0 | 2,9 | 0,0 | 3,7 | 2,0 |
| | M | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 19,4 | 4,3 |
| | F | 0,0 | 3,6 | 0,0 | 3,0 | 1,6 |

^a Total; ^b Masculino; ^c Feminino; ^d percentual em relação ao total de casos do grupo etário.
^e percentual em relação ao total de casos no grupo para o sexo especificado.

O fármacos testados nos antibiogramas não obedeceram a um padrão constante ao longo do período de análise, sendo que nenhuma droga foi testada em todos os exames. Os nove antibióticos mais frequentemente submetidos a testagem foram ciprofloxacino (em 93,7% dos casos), sulfametoxazol + trimetoprim (86,0%), nitrofurantoína (85,2%), ampicilina (82,8%), norfloxacino (77,7%), amoxicilina + ácido clavulânico (75,7%), fosfomicina (71,8%), gentamicina (70,3%), levofloxacino (53,3%) e ceftriaxona (52,8%). Dados de resistência antimicrobiana dos patógenos mais prevalentes são apresentados na Tabela 4. Fármacos testados em menos de 50% dos casos foram omitidos. Embora tenham sido testadas em menos de 33% dos gram positivos em geral, fosfomicina e ampicilina foram incluídas na análise pelo alto índice de testagem em *Enterococcus sp.* especificamente.

Tabela 4: Perfil de resistência dos principais microrganismos. Dados referentes ao período de 2017 a 2020, n = 1591.

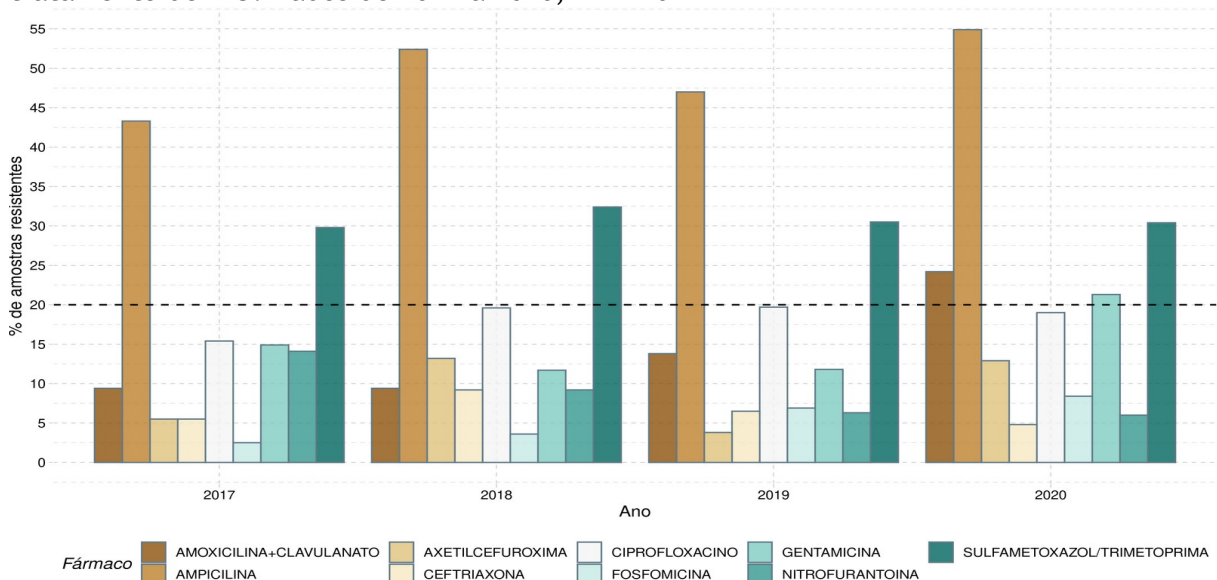
| Patógeno | Gram negativos | | | | | | | | |
|-------------------------|-------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | SMX | NIT | CIP | NOR | FOS | AMX | GEN | CFT | AMP |
| <i>E. coli</i> | 30,9 ^a | 8,3 | 18,9 | 19,8 | 6,2 | 15,3 | 15,3 | 6,7 | 50,4 |
| (n = 1162) | 90,5 ^b | 85,1 | 93,9 | 82,5 | 80,5 | 85,5 | 71,1 | 57,7 | 88,6 |
| <i>Enterobacter sp.</i> | 31,7 | 36,7 | 35,7 | 34,0 | 18,0 | 47,8 | 22,5 | 18,8 | 96,4 |
| (n = 85) | 92,9 | 92,9 | 98,8 | 58,8 | 71,8 | 81,2 | 83,5 | 37,7 | 98,8 |
| <i>Proteus sp.</i> | 50,9 | 91,2 | 13,3 | 31,8 | 22,7 | 19,6 | 22,3 | 6,3 | 64,9 |
| (n = 63) | 87,3 | 90,5 | 95,2 | 69,8 | 69,8 | 88,9 | 69,8 | 50,8 | 90,5 |
| <i>Klebsiella sp.</i> | 32,1 | 42,4 | 29,0 | 32,1 | 17,2 | 29,4 | 25,0 | 25,8 | 97,8 |
| (n = 99) | 84,9 | 85,9 | 93,9 | 81,8 | 58,6 | 85,9 | 81,8 | 66,7 | 92,9 |

| Gram positivos | | | | | | | | | |
|------------------------------|-------------------|-------|-------|------|------|------|------|------|------|
| Patógeno | SMX | NIT | CIP | NOR | AMP | ERI | FOS | PEN | GEN |
| <i>S. coagulase negativo</i> | 43,4 ^a | 11,27 | 23,8 | 37,7 | 75,0 | 52,9 | 25,0 | 42,5 | 19,2 |
| (n = 94) | 80,9 ^b | 75,53 | 89,4 | 56,4 | 4,3 | 72,3 | 4,3 | 85,1 | 77,7 |
| <i>Enterococcus sp.</i> | 30,0 | 10,64 | 18,8 | 24,1 | 13,6 | 60,9 | 7,0 | 41,2 | 40,0 |
| (n = 48) | 20,8 | 97,92 | 100,0 | 60,4 | 91,7 | 47,9 | 89,6 | 35,4 | 20,8 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 50,0 | 5,88 | 11,1 | 36,4 | * | 58,3 | * | 78,6 | 0,0 |
| (n = 20) | 70,0 | 85,00 | 90,0 | 55,0 | | 60,0 | | 70,0 | 70,0 |
| <i>Streptococcus sp.</i> | 50,0 | 7,7 | 7,7 | 14,3 | 8,3 | 71,4 | 0,0 | 35,7 | 0,0 |
| (n = 20) | 20,0 | 65,0 | 65,0 | 35,0 | 60,0 | 35,0 | 35,0 | 70,0 | 5,0 |

^a Percentual de amostras resistentes; ^b percentual de amostras testadas; SMX = sulfametoxazol + trimetropim; NIT = nitrofurantoína; CIP = ciprofloxacina; NOR = norfloxacina; FOS = fosfomicina; AMX = amoxicilina + ácido clavulânico; GEN = gentamicina; CFT = ceftriaxona; AMP = ampicilina; PEN = Penicilina; ERI = eritromicina; * = não testado.

A evolução dos índices de resistência de *E. coli* contra alguns dos fármacos mais utilizados no tratamento de ITU é apresentada na Figura 1.

Figura 1: evolução temporal da resistência de *E. coli* aos principais fármacos usados no tratamento de ITU. Dados de 2017 a 2020, n = 1162



Dos 1620 casos da amostra, 686 foram testados para betalactamase de espectro estendido (ESBL) e betalactamase cromossomal induzível (BCI). Destes, 20 (2,9%) foram positivos para ESBL, sendo que 17 corresponderam a *E.coli* (3,5% das amostras deste patógeno na instituição que realizou os testes), dois a *Enterobacter sp.* e um a *Citrobacter freundii*. A média de idade dos pacientes nesse grupo foi de 70,5 anos ($\pm 26,4$). A prevalência de isolados ESBL+ em pacientes masculinos neste subgrupo da amostra foi de 4,4%, comparado a 2,8% no sexo feminino ($p = 0.4$). Digno de nota, dos fármacos mais testados em isolados ESBL+, nitrofurantoína e fosfomicina tiveram os menores índices de resistência, com 5,3% (testada em 19 casos) e 5,9% (testada em 17), respectivamente. Ciprofloxacino foi testado em todos os 20 casos, apresentando resistência em 75,0%. Carbapenêmicos foram testados em apenas 4 de 20 casos, sendo 3 deles resistentes. Apenas três exames foram positivos para BCI, constando um caso de *E. coli*, um de *P. aeruginosa* e um de *Enterobacter aerogenes*.

Entre os patógenos mais prevalentes, as maiores taxas de resistência contra nitrofurantoína foram observadas em *Proteus sp.*, variando de 86,7% em 2017 a 100,0% em 2020. Por outro lado, foi um dos fármacos com menor resistência em *E. coli* junto a fosfomicina, variando de 14,1% a 6,0% e 2,5% a 8,4%, respectivamente, entre os anos de 2017 e 2020.

No grupo etário de 0 a 2 anos, agrupados os patógenos, as maiores resistências foram detectadas contra ampicilina (50,0%, $n = 16$) e nitrofurantoína (41,2%, $n = 17$). Gentamicina, fosfomicina e ciprofloxacino tiveram os melhores perfis de sensibilidade dentre os antimicrobianos mais testados neste grupo etário, com taxas de resistência de 0,0% ($n = 12$), 6,3% ($n = 16$) e 5,6% ($n = 18$), respectivamente. Ciprofloxacino foi o único testado em todas as amostras.

Considerando-se o total de participantes do grupo de 3 a 11 anos, o fármaco mais testado permaneceu sendo ciprofloxacino (68 de 70 amostras), com taxa de resistência de 5,9%. Ceftriaxona, testada em 35 de 70 casos, teve sensibilidade de 5,4%. As maiores resistências foram notadas com ampicilina (56,1%, $n = 57$) e sulfametoxazol+trimetoprima (32,3%, $n = 62$). Fosfomicina foi submetida a testagem em 52 casos, com 19,2% destes sendo resistentes.

No quarto grupo de participantes (18 a 59 anos) os perfis mais favoráveis foram observados com ceftriaxona (6,5%, $n = 448$), fosfomicina (6,6%, $n = 580$) e axetilcefuroxima

(9,9%, n = 334), enquanto que ampicilina (51,0%, n = 677) e sulfametoxazol+trimetoprima (29,3%, n = 720) demonstraram as resistências mais altas. Digno de nota, nitrofurantoína apresentou 11,3% de resistência em 719 amostras em que foi testada neste grupo.

Entre resultados de pacientes com idade igual ou superior a 60, ampicilina apresentou 62,13% de resistência (n = 581), seguida de sulfametoxazol+trimetoprima com 37,3% (n = 582). Fosfomicina foi o antimicrobiano com o perfil mais favorável (9,3% de resistência em 504 amostras), seguida de ceftriaxona com 13,6% (n = 354) e axetilcefuroxima com 19,4% (n = 222). Amoxicilina + ácido clavulânico, gentamicina e nitrofurantoína apresentaram resultados similares, com resistência em 20,6% dos casos testados para esses agentes (533, 506 e 576, respectivamente).

DISCUSSÃO

O presente estudo observou uma amostra composta predominantemente pelo sexo feminino (89,2% dos 1620 casos estudados). Comparativamente, Catto e equipe identificaram 87,5% de mulheres em sua amostra.¹⁴ Outros estudos reportaram valores de 87%¹⁵, 72,6%¹¹, 69%^{17,18} e 55%¹⁹. Observa-se que os estudos conduzidos no Rio Grande do Sul foram que os que mais se aproximaram do valor aqui descrito para a frequência de pacientes mulheres na amostra (89,2% vs 87% e 87,5%, nos estudos conduzidos por Salton e Maciel e Catto e equipe, respectivamente)^{14,15}. Desta forma, reafirmam-se dados da literatura que apontam ITU como uma patologia predominante em mulheres.

Escherichia coli uropatogênica (UPEC) é tida como principal agente etiológico de ITU.^{5,20} Conforme esperado, *E. coli* foi o principal patógeno da amostra (71,7%), similar aos achados de outros investigadores, que relataram valores variando de 44,5% a 77,1%.^{14-17,20-24} Embora tenha encontrado frequência relativa de isolamento de *E. coli* de 69%, compatível com a aqui observada, Braoios e colegas reportaram que esse agente foi mais comum na faixa etária < 19 anos.¹⁷, contrapondo-se a maior frequência de *E.coli* observada em mulheres com 60 anos mais, descrita no estudo atual. Assim como notado na literatura, confirmou-se menor frequência relativa deste patógeno no sexo masculino (48,6% vs 74,5%), similar ao descrito por Alves e colegas (58,9% vs 79,2%).²³

Embora *E. coli* ocupe o primeiro lugar em prevalência nos estudos em geral, estimada em torno de 75%²⁵, os patógenos responsáveis pelo percentual restante apresentam maior variação: Reu e colegas descreveram resultados incluindo prevalência de *E.coli* de 54%, seguido de *S. agalactiae* como segundo colocado (18,8%) e *Proteus mirabilis*

como terceiro ²¹, enquanto que, no presente estudo, reporta-se *Klebsiella* sp. como segundo microrganismo mais frequente, seguido de *S. coagulase negativo* e *Enterobacter* sp., estando em maior conformidade com o descrito por Flores-Mirelles e colaboradores em artigo de revisão, onde estes referem *E. coli* como responsável por 75% dos casos, seguida de *K. pneumoniae* e *S. Saprophyticus* (incluído no presente estudo como *S. coagulase negativo*), ambos representando 6%.²⁵ Catto e colegas, em seu estudo realizado em Triunfo - RS, observaram prevalência de *E.coli* de 44,57%, seguida de *Enterococcus faecalis* (22,28%) ¹⁴, demonstrando a variabilidade geográfica na prevalência dos diferentes patógenos.

Estima-se que *P. mirabilis* responda por cerca de 1% a 10% de todos os casos de ITU.²⁶ Aqui, reporta-se um valor de 1,6%, contrastando com os resultados de Salton e Maciel (5,6%) e Reu e colegas (5,6%).^{15,21} Essa baixa prevalência poderia ser explicada pelo fato de muitas uroculturas terem reportado apenas o gênero *Proteus* sp., possivelmente mascarando um número real maior de isolados de *P. mirabilis*. Além disso, *P. mirabilis* exibe maior associação com ITU relacionada a sonda vesical, condição menos comum no meio extra-hospitalar. No entanto, o microrganismo referido adquire grande importância, uma vez que ITU associada à sondagem vesical é a principal infecção relacionada aos cuidados em saúde.^{26,27}

Por sua vez, *Proteus* sp. agrupado totalizou 3,6% da amostra e correspondeu a um percentual maior dos isolados da porção masculina da amostra em relação à feminina ($p < 0.001$), além de ter exibido a mesma prevalência de *E. coli* (50%) no grupo de meninos até dois anos de idade. Entre os participantes de zero a 12 anos do sexo masculino, *Proteus* sp., teve a mesma prevalência de *E. coli* (39,1%), e o grupo de zero a dois anos correspondeu à maior frequência relativa de isolamento de *Proteus* sp. em relação ao total de casos do grupo, achados que são compatíveis com os descritos por Reu e colegas, que reportaram frequência de *P. mirabilis* de 32% em crianças do sexo masculino.²¹ Em Florianópolis, Alves e equipe também encontraram maior frequência deste patógeno no sexo masculino, sendo ainda maior em crianças do sexo masculino.²³ Desta forma, observa-se que a tendência a um maior isolamento de espécies de *Proteus* em crianças do sexo masculino deve ser levada em conta durante a escolha de terapia antimicrobiana empírica nessa população.

S. coagulase negativo (inclui *S. Saprophyticus* e *S. Epidermidis*, entre outros) foi o terceiro agente etiológico mais comum neste estudo (5,8%), sendo mais frequente no sexo feminino (83 de 94 casos), embora não se tenha provado significância estatística para a

diferença entre os sexos ($p = 0.732$). Esses resultados são parecidos com os apresentados por Alves e equipe, embora *S. saprophyticus* tenha sido menos frequente em sua amostra.²³ Swei Lo e colegas descreveram *S. saprophyticus* como segundo patógeno mais frequente após *E. coli* em maiores de 10 anos, com maior frequência em mulheres, embora também não significativo estatisticamente.¹⁶ Outros autores identificaram frequências discordantes desse grupo de microrganismos, revelando novamente variações geográficas nas frequências dos diferentes patógenos, mas confirmaram a observação de que *S. saprophyticus/S. epidermidis* tem maior frequência em mulheres jovens^{14,19,23}, população mais sexualmente ativa, reafirmando a ideia de que o patógeno em questão é bastante relacionado à atividade sexual.^{28,29}

Além das variações em função do local de realização do estudo, alterações de nomenclatura e taxonomia dos microrganismos podem influenciar na realização de estudos e interpretação de seus resultados. A exemplo disso, *Enterobacter aerogenes* foi recentemente reclassificado como *Klebsiella aerogenes*³⁰, de modo que os isolados de *E. aerogenes* neste estudo foram consideradas dentro do gênero *Klebsiella*. Alterações como essa podem ser responsáveis pela reportagem de diferentes frequências de isolamentos dos patógenos ao longo do tempo.

O perfil de sensibilidade aos antimicrobianos variou de acordo com patógeno e grupo etário. *E. coli* apresentou marcada resistência contra ampicilina e sulfametoxazol + trimetoprima (SMX+TMP), enquanto os melhores perfis foram vistos com nitrofurantoína, fosfomicina e ceftriaxona. Publicações nacionais e internacionais^{18,31} corroboram os achados de ampicilina e SMX+TMP como campeões de resistência, mas relatam taxas variadas. Catto e colaboradores, por exemplo, encontraram 66% de resistência de *E. coli* à ampicilina e 54% à SMX+TMP, além de um valor mais alto também observado para nitrofurantoína (27,2%).¹⁴ Estudos internacionais referem boa susceptibilidade de *E. coli* a fosfomicina e nitrofurantoína, sendo superiores a 90%.^{24,32,33} Assim, evidencia-se que estes dois fármacos permanecem opções razoáveis para o tratamento empírico de ITU causada por *E. coli*, como já tem sido apontado na literatura.³⁴ Digno de nota, a resistência contra amoxicilina+clavulanato foi significativamente maior em vários dos estudos citados, possivelmente indicando que local e período de realização do estudo influenciam nos achados.

Proteus sp. exibiu alta resistência a nitrofurantoína, como esperado em virtude da resistência intrínseca dos *Proteae* a este fármaco (o que também ocorre com as

tetraciclina).³⁵ A menor susceptibilidade a nitrofurantoína foi observada na faixa etária de zero a dois anos, provavelmente refletindo a maior frequência de *Proteus* sp. neste grupo.

Uso empírico de fármacos com resistência detectada na comunidade > 15%-20% (linha tracejada na Figura 1) deve ser evitado.²⁴ Essa situação ocorreu com ampicilina e sulfametoxazol+trimetoprima em todos os grupos etários e com nitrofurantoína em crianças, indicando que são más opções de tratamento empírico. Em *Proteus* sp., apenas ceftriaxona e ciprofloxacino tiveram perfis favoráveis de acordo com essa métrica. Já em amostras de *S. coagulase* negativo, apenas nitrofurantoína ficou abaixo desse limiar. Embora tenha registrado apenas cerca de 13% de resistência em *Enterococcus* sp., ampicilina tem seu uso empírico dificultado pelas altas taxas vistas em bactérias mais frequentes. Em pacientes com mais de 60 anos, os únicos fármacos empiricamente viáveis seriam fosfomicina e ceftriaxona.

A resistência de *E. coli* aos principais fármacos testados (Figura 1) evoluiu ao longo do tempo com diminuição significativa de susceptibilidade a amoxicilina+clavulanato e gentamicina, que passaram a estar acima do limiar de 20% (linha tracejada) em 2020, contraindicando seu uso empírico.²⁴ A resistência a amoxicilina+clavulanato aproximou-se do descrito por Alves e colegas.²³

Embora forneça dados importantes sobre os agentes etiológicos de ITU mais frequentes na região estudada e seus perfis de sensibilidade aos fármacos, este estudo apresenta algumas limitações importantes. Não foi realizada coleta de dados clínicos, o que inviabiliza a diferenciação dos casos de bacteriúria assintomática, cistite e pielonefrite, bem como a investigação de exposição recente a drogas antimicrobianas. Além disso, sabe-se que não está recomendada a solicitação de urocultura e antibiograma em todos os casos suspeitos de ITU, de modo que esta amostra pode apresentar viés de seleção para os casos mais complicados, recorrentes ou que ocorreram em pacientes com mais comorbidades. Assim, o perfil de prevalência dos microrganismos identificados e seu perfil de sensibilidade aos antimicrobianos pode não refletir o que se observaria ao acaso na comunidade, e a resistência aos antimicrobianos pode ter sido superestimada.

CONCLUSÃO

A infecção de trato urinário permanece caracterizada como doença predominante no sexo feminino e causada principalmente por *E. coli*, mas com variações significativas de etiologia de acordo com sexo e grupo etário. Fosfomicina, ceftriaxona e nitrofurantoína

demonstraram ser boas opções para tratamento empírico na maioria dos grupos, desde que observadas as indicações de cada fármaco conforme a literatura e seus perfis de efeitos adversos, reservando-se a ceftriaxona para infecções altas do trato urinário e outros casos complicados. Por outro lado ampicilina e sulfametoxazol+trimetoprima mostraram os maiores níveis de resistência. Amoxicilina+clavulanato e gentamicina mostraram importante tendência de aumento de resistência ao longo do período estudado, sugerindo necessidade de uso mais judicioso desses fármacos. Em todos os grupos de pacientes estudados, a maioria dos antimicrobianos analisados ficou próximo ou acima do limiar de resistência para uso empírico aceitável, indicando que estratégias para combater a resistência bacteriana aos antimicrobianos são urgentemente necessárias.

REFERÊNCIAS

1. Öztürk R, Murt A. Epidemiology of urological infections: a global burden. *World J Urol.* 1º de novembro de 2020;38(11):2669-79.
2. Medina M, Castillo-Pino E. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. *Therapeutic Advances in Urology.* 1º de janeiro de 2019;11:1756287219832172.
3. Wagenlehner FME, Cek M, Naber KG, Kiyota H, Bjerklund-Johansen TE. Epidemiology, treatment and prevention of healthcare-associated urinary tract infections. *World J Urol.* 1º de fevereiro de 2012;30(1):59-67.
4. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am.* março de 2014;28(1):1-13.
5. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol.* dezembro de 2010;7(12):653-60.
6. Tandogdu Z, Wagenlehner FME. Global epidemiology of urinary tract infections. *Current Opinion in Infectious Diseases.* fevereiro de 2016;29(1):73-9.
7. Hooton TM. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med.* 15 de março de 2012;366(11):1028-37.
8. López Romo A, Quirós R. Appropriate use of antibiotics: an unmet need. *Therapeutic Advances in Urology.* 1º de janeiro de 2019;11:1756287219832174.

9. Sweileh WM. Global research publications on irrational use of antimicrobials: call for more research to contain antimicrobial resistance. *Global Health*. 24 de agosto de 2021;17(1):94.
10. BRASIL. Lei n. 8.069, de 13 de julho de 1990. Dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente e dá outras providências. *Diário Oficial da União* de 16 de julho de 1990. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8069.htm
11. BRASIL. Lei n. 10.741, 1º de outubro de 2003. Dispõe sobre o Estatuto do Idoso e dá outras providências. *Diário Oficial da União* de 3 de outubro de 2003. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/2003/l10.741.htm
12. Clinical & Laboratory Standards Institute [Internet]. Clinical & Laboratory Standards Institute: CLSI Guidelines; [citado 13 jun 2022]. Disponível em: <https://clsi.org/>.
13. Pendleton JN, Gorman SP, Gilmore BF. Clinical relevance of the ESKAPE pathogens. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 1º de março de 2013;11(3):297-308.
14. Catto AJ de A, Azeredo AM de, Weidlich L. Prevalência e perfil de resistência de *Escherichia coli* em uroculturas positivas no município de Triunfo/RS. *Rev AMRIGS*. 2016;21-5.
15. Salton G, Maciel MJ. Prevalência e perfil de resistência de bactérias isoladas em uroculturas de pacientes de uma cidade do interior do Rio Grande do Sul. *Ciência & Saúde*. 19 de outubro de 2017;10(4):194-9.
16. Lo DS, Shieh HH, Ragazzi SLB, Koch VHK, Martinez MB, Gilio AE. Infecção urinária comunitária: etiologia segundo idade e sexo. *Braz J Nephrol*. junho de 2013;35:93-8.
17. Santana TCFS de, Pereira E de MM, Monteiro SG, Carmo MS do, Turri R de JG, Figueiredo P de MS. Prevalência E Resistência Bacteriana Aos Agentes Antimicrobianos De Primeira Escolha Nas Infecções Do Trato Urinário No Município De São Luís-Ma. *Revista de Patologia Tropical / Journal of Tropical Pathology* [Internet]. 2012 [citado 4 de junho de 2022];41(4). Disponível em: <https://www.revistas.ufg.br/iptsp/article/view/21704>
18. Braoios A, Turatti TF, Meredija LCS, Campos TRS, Denadai FHM. Infecções do trato urinário em pacientes não hospitalizados: etiologia e padrão de resistência aos antimicrobianos. *J Bras Patol Med Lab*. dezembro de 2009;45:449-56.
19. dos Santos MJA, Porcy C, Menezes RA de O. Etiologia e perfil de resistência bacteriana em uroculturas de pacientes atendidos em um hospital público de Macapá-Amapá, Brasil. *Um estudo transversal. Diagn tratamento*. 2019;[135-142].

20. Abraham SN, Miao Y. The nature of immune responses to urinary tract infections. *Nat Rev Immunol.* outubro de 2015;15(10):655-63.
21. Reu CE, Volanski W, Prediger KC, Picheth G, Fadel-Picheth CMT. Epidemiology of pathogens causing urinary tract infections in an urban community in southern Brazil. *Braz J Infect Dis.* dezembro de 2018;22:505-7.
22. Stefaniuk E, Suchocka U, Bosacka K, Hryniewicz W. Etiology and antibiotic susceptibility of bacterial pathogens responsible for community-acquired urinary tract infections in Poland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1º de agosto de 2016;35(8):1363-9.
23. Alves DM dos S, Edelweiss MK, Botelho LJ. Infecções comunitárias do trato urinário: prevalência e susceptibilidade aos antimicrobianos na cidade de Florianópolis. *Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade.* 19 de setembro de 2016;11(38):1-12.
24. Tutone M, Bjerklund Johansen TE, Cai T, Mushtaq S, Livermore DM. Susceptibility and Resistance to Fosfomicin and other antimicrobial agents among pathogens causing lower urinary tract infections: findings of the SURF study. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 1º de maio de 2022;59(5):106574.
25. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* maio de 2015;13(5):269-84.
26. Schaffer JN, Pearson MM. *Proteus mirabilis* and Urinary Tract Infections. *Microbiol Spectr.* outubro de 2015;3(5):10.1128/microbiolspec.UTI-0017-2013.
27. Armbruster CE, Mobley HLT. Merging mythology and morphology: the multifaceted lifestyle of *Proteus mirabilis*. *Nat Rev Microbiol.* novembro de 2012;10(11):743-54.
28. Becker K, Both A, Weißelberg S, Heilmann C, Rohde H. Emergence of coagulase-negative staphylococci. *Expert Review of Anti-infective Therapy.* 2 de abril de 2020;18(4):349-66.
29. Megged O. Coagulase-negative Staphylococci: a rare cause of urinary tract infections in children with consequences on clinical practice. *Eur J Pediatr.* 1º de março de 2022;181(3):1099-104.
30. Janda JM. Proposed nomenclature or classification changes for bacteria of medical importance: taxonomic update 5. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.* 1º de julho de 2020;97(3):115047.
31. Haindongo EH, Funtua B, Singu B, Hedimbi M, Kalemeera F, Hamman J, et al. Antimicrobial resistance among bacteria isolated from urinary tract infections in females in

Namibia, 2016-2017. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*. 12 de fevereiro de 2022;11(1):33.

32. van Driel AA, Notermans DW, Meima A, Mulder M, Donker GA, Stobberingh EE, et al. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* isolated from uncomplicated UTI in general practice patients over a 10-year period. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1º de novembro de 2019;38(11):2151-8.

33. Schito GC, Naber KG, Botto H, Palou J, Mazzei T, Gualco L, et al. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. novembro de 2009;34(5):407-13.

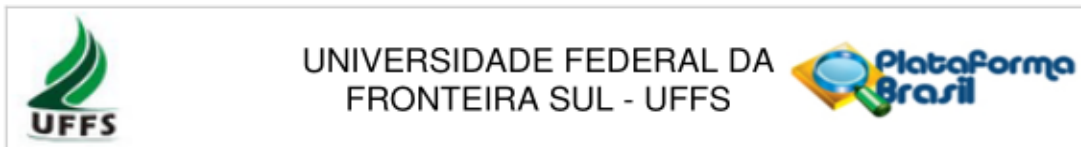
34. Gardiner BJ, Stewardson AJ, Abbott IJ, Peleg AY. Nitrofurantoin and fosfomicin for resistant urinary tract infections: old drugs for emerging problems. *Aust Prescr*. fevereiro de 2019;42(1):14-9.

35. Gajdács M, Urbán E. Comparative Epidemiology and Resistance Trends of *Proteae* in Urinary Tract Infections of Inpatients and Outpatients: A 10-Year Retrospective Study. *Antibiotics (Basel)*. 11 de julho de 2019;8(3):E91.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora a execução da pesquisa tenha enfrentado alguns obstáculos relativos à coleta dos dados, foi possível obter uma amostra de tamanho significativo. Os resultados encontrados possibilitaram frutífera comparação com a literatura pertinente e forneceram dados relevantes para a prática médica no local onde o estudo foi conduzido, uma vez que a prescrição empírica de antimicrobianos para infecção de trato urinário se beneficia do conhecimento da epidemiologia desta afecção e dos padrões de sensibilidade dos agentes mais comuns.

ANEXO A — Parecer de Aprovação Emitido pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Perfil de resistência antimicrobiana de patógenos isolados por urocultura em um município do norte gaúcho

Pesquisador: NICOLAS ALMEIDA LEAL DA SILVA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 52508121.9.0000.5564

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL - UFFS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.115.649

Apresentação do Projeto:

TRANSCRIÇÃO – RESUMO:

"As infecções de trato urinário (ITU) estão entre as infecções bacterianas mais frequentes nos seres humanos e são responsáveis por grande número de prescrições de antibióticos, num contexto em que os patógenos multirresistentes têm emergido com uma crescente ameaça à saúde pública. Visando fornecer dados para embasar o uso racional de antimicrobianos, este trabalho busca identificar quais os patógenos mais prevalentes em uroculturas, determinar seus perfis de resistência, identificar o perfil demográfico dos pacientes que realizaram uroculturas com resultado positivo e investigar a tendência temporal de aumento no diagnóstico de resistência. Para tal, serão realizadas coletas de resultados de exames de urocultura positivos e testes de sensibilidade a antimicrobianos realizados entre janeiro de 2017 e dezembro de 2020, em um hospital geral e dois laboratórios de análises clínicas privados em um município do norte gaúcho. Os dados serão registrados e organizados usando o software Epidata 3.1 e analisados através da linguagem de programação estatística R, versão 4.1.0. Serão calculadas as frequências absolutas e relativas para os microrganismos identificados, além de quantificada a resistência antimicrobiana apresentada por cada microrganismo contra os fármacos mais usados no tratamento de infecções de trato urinário. Os dados serão estratificados de acordo com sexo e idade dos pacientes, para identificar tendências de resistência ou predomínio de patógenos específicos em subgrupos, bem como identificar tendência temporal de aumento no diagnóstico de resistência. Com isso, espera-

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar

Bairro: Área Rural

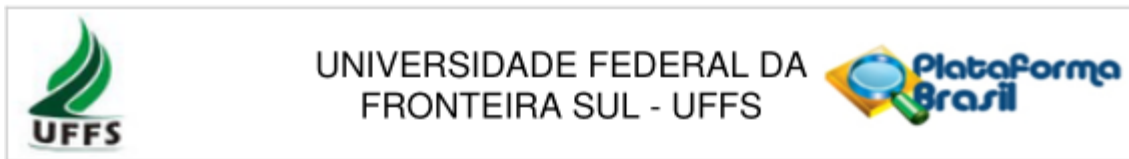
CEP: 89.815-899

UF: SC

Município: CHAPECO

Telefone: (49)2049-3745

E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br



Continuação do Parecer: 5.115.649

se confirmar a predominância de *Escherichia coli* como principal patógeno em todos os grupos, bem como confirmar a tendência de aumento de resistência contra os antimicrobianos ao longo do período estudado e a predominância de uroculturas positivas no grupo de pacientes jovens do sexo feminino."

RESUMO - COMENTÁRIOS: Adequado

Objetivo da Pesquisa:

TRANSCRIÇÃO – HIPÓTESE:

"Os patógenos mais frequentemente isolados nas uroculturas realizadas serão *Escherichia coli*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis* e *Klebsiella pneumoniae*. Haverá um alto nível de resistência contra sulfametoxazol/trimetoprima e ampicilina, níveis intermediários de resistência às quinolonas, cefalosporinas e amoxicilina e níveis baixos de resistência contra amoxicilina + ácido clavulânico, fosfomicina, nitrofurantoína e amicacina. Os pacientes que realizaram urocultura e apresentaram resultado positivo serão predominantemente do sexo feminino, na faixa etária dos 20 aos 40 anos de idade. Haverá tendência de aumento no diagnóstico de resistência aos antimicrobianos durante o período estudado."

HIPÓTESE – COMENTÁRIOS: Adequadas

TRANSCRIÇÃO – OBJETIVOS:

Objetivo Primário:

Identificar o perfil de resistência antimicrobiana dos patógenos mais prevalentes em uroculturas realizadas em três serviços de saúde de um município do norte gaúcho.

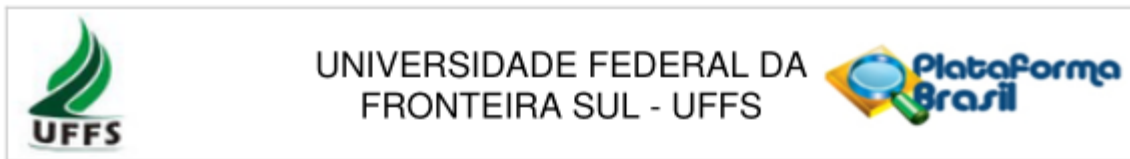
Objetivo Secundário:

Descrever quais os patógenos mais frequentemente isolados nas uroculturas realizadas. Descrever o perfil demográfico (idade e sexo) dos pacientes que realizaram urocultura com resultado positivo.

Quantificar a resistência antimicrobiana detectada por teste de sensibilidade a antimicrobianos (TSA), contra os principais fármacos utilizados no tratamento de infecções de trato urinário.

Quantificar a tendência de aumento no diagnóstico de resistência a antimicrobianos específicos durante o período estudado."

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899
UF: SC **Município:** CHAPECÓ
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



Continuação do Parecer: 5.115.649

OBJETIVO PRIMÁRIO – COMENTÁRIOS: Adequado

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS – COMENTÁRIOS: Adequados

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

TRANSCRIÇÃO – RISCOS:

"Os riscos relativos à realização desta pesquisa incluem a possibilidade de identificação acidental dos participantes, embora remota, uma vez que os dados coletados não incluirão nomes ou informações de contato, mas apenas dados de interesse puramente técnico. Apesar disso, buscar-se-á prevenir a identificação de participantes, caso haja menção acidental aos seus nomes ou dados de identificação, pela deleção de tais dados. Ainda, os dados coletados somente serão acessados pela equipe de pesquisa em ambiente privativo. Caso ocorra comprometimento do sigilo dos dados ou identificação indevida de pacientes, todas as instituições envolvidas serão imediatamente notificadas e os dados não mais serão utilizados, levando, portanto, à exclusão dos dados e à interrupção da pesquisa."

RISCOS – COMENTÁRIOS: Adequados

TRANSCRIÇÃO – BENEFÍCIOS:

"Não haverão benefícios diretos aos participantes do estudo. No entanto, como benefícios indiretos advindos da realização desta pesquisa, ressaltase a possibilidade de mapeamento dos padrões locais de resistência antimicrobiana na comunidade, podendo vir a colaborar com a prescrição de antibioticoterapias empíricas mais adequadas, refletindo benefícios econômicos e de saúde para a população local. Além disso, resultados como os que se espera obter com este projeto podem ajudar a guiar a elaboração de políticas públicas em sintonia com as necessidades médicas locais."

BENEFÍCIOS – COMENTÁRIOS: Adequados

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

TRANSCRIÇÃO – DESENHO:

"Trata-se de um estudo com abordagem quantitativa observacional, transversal de caráter descritivo. A pesquisa se justifica pelas consequências diretas para a prática médica oriundas do

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899
UF: SC **Município:** CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DA
FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 5.115.649

conhecimento dos padrões de resistência antimicrobiana dos uropatógenos mais prevalentes, estabelecendo-se como base epidemiológica para prescrição de antibioticoterapia empírica mais adequada às necessidades dos pacientes da região estudada, uma vez que serão melhor conhecidas as características dos agentes etiológicos mais prováveis. Desta forma, espera-se que a eficácia das terapias possa ser aprimorada com base nos resultados desta pesquisa, acarretando uso mais racional dos fármacos e, com isso, possibilitando maior eficácia do tratamento, menor custo financeiro e maior segurança para os pacientes. Ademais, espera-se documentar a evolução temporal dos padrões de resistência antimicrobiana e prevalência dos microrganismos mais implicados na patogênese das infecções de trato urinário, compondo, juntamente ao restante da literatura pertinente, corpo de conhecimento que permita o entendimento da dinâmica desta patologia na comunidade, fornecendo também substrato epidemiológico para elaboração de políticas públicas mais bem embasadas na realidade e assim, espera-se, mais eficazes."

TRANSCRIÇÃO – METODOLOGIA PROPOSTA:

"Trata-se de um estudo com abordagem quantitativa observacional, transversal de caráter descritivo. A coleta de dados para a realização do estudo será realizada no laboratório de análises clínicas do Hospital de Clínicas de Passo Fundo (HCPF) e nas redes de laboratórios Unidos e Lavoisier Labcenter da cidade de Passo Fundo, RS. O período de realização do estudo será de agosto de 2021 a julho de 2022. A população em análise nesta pesquisa consiste nos pacientes que realizaram exames de urocultura com teste de sensibilidade a antimicrobianos (TSA). Para a coleta no laboratório Unidos do município de Passo Fundo, do período de janeiro de 2017 a dezembro de 2020, um cálculo amostral através do método de Slovin, baseado em estimativa de 3000 participantes e considerando um erro amostral de 0,05% e um intervalo de confiança de 95%, resulta na amostragem de 353 casos. Para os casos provenientes do HCPF, através do mesmo método e parâmetros, baseado numa estimativa de uroculturas positivas para as quais houve realização de TSA de cerca de 5.526 casos, estima-se uma amostra de 373 participantes. Para a coleta no Lavoisier Labcenter, considerando-se uma estimativa de base de 1900 casos, calcula-se uma amostra de 330 participantes. Para a seleção dos exames de urocultura que serão incluídos no estudo, procederá uma amostragem sistemática aleatória, na qual será coletado 1 a cada 14 exames no HCPF, 1 a cada 6 no Lavoisier Labcenter e 1 a cada 9 no laboratório Unidos. A coleta de dados será realizada no HCPF, em sala reservada, através de dados de login fornecidos pela instituição especificamente para o propósito de pesquisa, mediante acordo de data e hora entre o acadêmico, os professores orientadores e setor responsável do HCPF, sem prejuízo da rotina de

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899
UF: SC **Município:** CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DA
FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 5.115.649

trabalho da instituição. A coleta no laboratório Unidos se dará mediante contato telefônico com o responsável técnico que disponibilizará os dados em planilha eletrônica, sem incluir dados pessoais de identificação dos participantes. A coleta de dados no laboratório Lavoisier Labcenter ocorrerá em data, local e horários acordados entre o acadêmico autor e a direção da instituição, mediante acesso ao sistema informatizado do laboratório, nas dependências do mesmo. Para cada exame obtido, serão extraídas como variáveis qualitativas o nome do patógeno ou patógenos isolados, os resultados do TSA como "susceptível" ou "resistente" para cada fármaco testado e o sexo do paciente. Como variáveis quantitativas serão extraídos a idade, data de realização do exame e o número de unidade formadoras de colônias (CFU/mL). As informações serão coletadas em instrumento apresentado no Apêndice A. O retorno da pesquisa à comunidade e aos participantes anônimos não se dará de forma direta, mas pela publicação de artigo contendo os resultados da análise dos dados, visando contribuir para a melhoria dos cuidados em saúde na comunidade. Além disso, será enviado para as instituições, relatório com os resultados da pesquisa. O arquivo com os dados da pesquisa será armazenado no computador pessoal do acadêmico, com acesso restrito e protegido por senha. Para assegurar a integridade dos dados, estes serão também copiados para uma unidade de armazenamento externa, visando prevenção da perda dos mesmos. Os dados físicos adquiridos através de fichas de coleta impressas serão mantidos também sob a guarda do acadêmico autor por cinco anos, período após o qual serão incinerados. Após o período de armazenamento, o arquivo digital será deletado do computador."

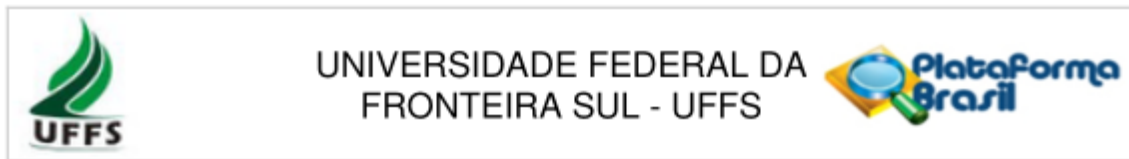
DESENHO e METODOLOGIA PROPOSTA – COMENTÁRIOS: Adequados

TRANSCRIÇÃO – CRITÉRIO DE INCLUSÃO:

"Os critérios de inclusão na pesquisa são ter realizado exame de urocultura com TSA , com resultado positivo, isto é, houve crescimento de microrganismo, no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2020, em um dos três locais de coleta: laboratório de análises clínicas do HCPF, laboratório Lavoisier Labcenter ou laboratório Unidos, no município de Passo Fundo – RS."

CRITÉRIO DE INCLUSÃO – COMENTÁRIOS: Adequados

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899
UF: SC **Município:** CHAPECÓ
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



Continuação do Parecer: 5.115.649

TRANSCRIÇÃO – CRITÉRIO DE EXCLUSÃO:

"Os critérios de exclusão são registros de dados incompletos, apresentando ausência de uma ou mais das variáveis que se pretende coletar."

CRITÉRIO DE EXCLUSÃO – COMENTÁRIOS: Adequados

TRANSCRIÇÃO – METODOLOGIA DE ANÁLISE DE DADOS:

"Os dados obtidos no HCPF serão duplamente digitados a partir das fontes disponibilizadas pelo laboratório, utilizando-se o software Epidata 3.1 (distribuição livre). Após a digitação, serão incorporados na mesma planilha eletrônica contendo os dados obtidos no laboratório Unidos. O processo de análise dos dados e produção das estatísticas descritivas e dos gráficos cabíveis se dará através da linguagem de programação estatística R (versão 4.1.0 "Camp Pontanezen"), de distribuição livre, que encontra-se licenciada sob a GNU – General Public License. Todas as análises serão executadas em ambiente GNU/Linux. Serão calculadas as frequências absolutas e relativas de isolamento de cada patógeno de acordo com sexo e grupo etário, bem como o perfil geral de resistência de cada microrganismo, definido pela frequência do valor "resistente" da variável resultado do TSA para cada fármaco testado contra o patógeno em questão. A frequência do valor "resistente" para cada fármaco será estabelecida para cada valor de idade e para ambos os sexos, visando compreender possíveis diferenças na prevalência da resistência antimicrobiana. Por fim, os resultados obtidos serão confrontados com as hipóteses anteriormente formuladas e com a literatura médica atual."

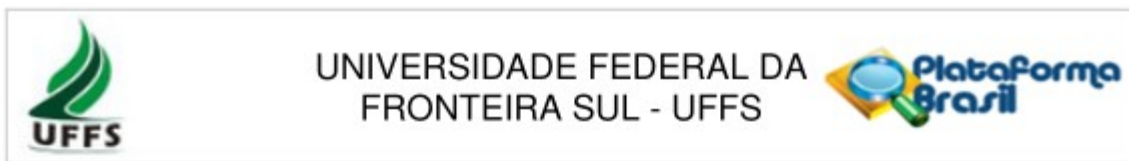
METODOLOGIA DE ANÁLISE DE DADOS – COMENTÁRIOS: Adequada

TRANSCRIÇÃO – DESFECHOS:

"Espera-se confirmar a predominância de Escherichia coli como principal patógeno em todos os grupos, bem como confirmar a tendência de aumento de resistência contra os antimicrobianos ao longo do período estudado e a predominância de uroculturas positivas no grupo de pacientes jovens do sexo feminino."

DESFECHOS – COMENTÁRIOS: Adequados

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899
UF: SC **Município:** CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



Continuação do Parecer: 5.115.649

CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO

Período previsto para coleta de dados – 16/11/2021 a 28/02/2022

CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO – COMENTÁRIOS: Adequado

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

FOLHA DE ROSTO: Adequada

DECLARAÇÃO DE CIÊNCIA E CONCORDÂNCIA DAS INSTITUIÇÕES ONDE SERÃO COLETADOS OS

DADOS: Adequadas

TERMO DE COMPROMISSO PARA USO DE DADOS EM ARQUIVO: Adequado

JUSTIFICATIVA PARA A NÃO-OBTENÇÃO (OU DISPENSA) DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E

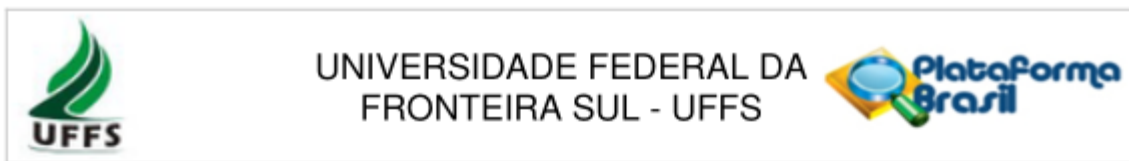
ESCLARECIDO: Adequada

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS (no projeto detalhado, e também como anexo separado na plataforma brasil): Adequado

Recomendações:

Considerando a atual pandemia do novo coronavírus, e os impactos imensuráveis da COVID-19 (Coronavirus Disease) na vida e rotina dos/as Brasileiros/as, o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal da Fronteira Sul (CEP/UFFS) recomenda cautela ao/à pesquisador/a responsável e à sua equipe de pesquisa, de modo que atentem rigorosamente ao cumprimento das orientações amplamente divulgadas pelos órgãos oficiais de saúde (Ministério da Saúde e Organização Mundial de Saúde). Durante todo o desenvolvimento de sua pesquisa, sobretudo em etapas como a coleta de dados/entrada em campo e devolutiva dos resultados aos/às participantes, deve-se evitar contato físico próximo aos/às participantes e/ou aglomerações de qualquer ordem, para minimizar a elevada transmissibilidade desse vírus, bem

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899
UF: SC **Município:** CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



Continuação do Parecer: 5.115.649

como todos os demais impactos nos serviços de saúde e na morbimortalidade da população. Sendo assim, sugerimos que as etapas da pesquisa que envolvam estratégias interativas presenciais, que possam gerar aglomerações, e/ou que não estejam cuidadosamente alinhadas às orientações mais atuais de enfrentamento da pandemia, sejam adiadas para um momento oportuno. Por conseguinte, lembramos que para além da situação pandêmica atual, continua sendo responsabilidade ética do/a pesquisador/a e equipe de pesquisa zelar em todas as etapas pela integridade física dos/as participantes/as, não os/as expondo a riscos evitáveis e/ou não previstos em protocolo devidamente aprovado pelo sistema CEP/CONEP.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências e/ou inadequações éticas, baseando-se nas Resoluções 466/2012 e 510/2016, do Conselho Nacional de Saúde, e demais normativas complementares. Logo, uma vez que foram procedidas pelo/a pesquisador/a responsável todas as correções apontadas pelo parecer consubstanciado de número 5.041.866, emitido em 17 de Outubro de 2021, o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal da Fronteira Sul (CEP/UFFS) julga o protocolo de pesquisa adequado para, a partir da data deste novo parecer consubstanciado, agora de APROVAÇÃO, iniciar as etapas de coleta de dados e/ou qualquer outra que pressuponha contato com os/as participantes.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em caso de dúvida:

Contate o CEP/UFFS: (49) 2049-3745 (8:00 às 12:00 e 14:00 às 17:00) ou cep.uffs@uffs.edu.br;

Contate a Plataforma Brasil pelo telefone 136, opção 8 e opção 9, solicitando ao atendente suporte Plataforma Brasil das 08h às 20h, de segunda a sexta;

Contate a "central de suporte" da Plataforma Brasil, clicando no ícone no canto superior direito da página eletrônica da Plataforma Brasil. O atendimento é online.

Bom trabalho!

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|---|------------------------|----------------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1822419.pdf | 27/10/2021 11:59:17 | | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projeto_corrigido.pdf | 27/10/2021 11:53:54 | NICOLAS ALMEIDA LEAL DA SILVA | Aceito |

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar

Bairro: Área Rural

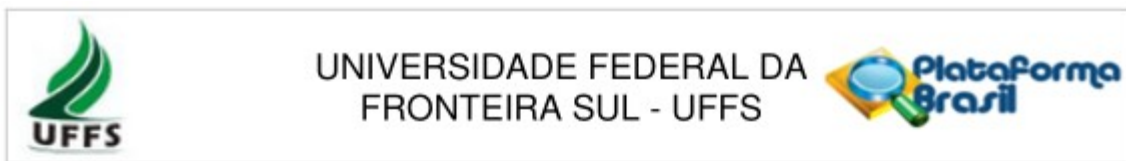
CEP: 89.815-899

UF: SC

Município: CHAPECO

Telefone: (49)2049-3745

E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br



Continuação do Parecer: 5.115.649

| | | | | |
|---|---------------------|------------------------|----------------------------------|--------|
| Outros | Resposta_cep.pdf | 27/10/2021 11:51:40 | NICOLAS ALMEIDA LEAL DA SILVA | Aceito |
| Declaração de concordância | ConcordanciaHC.pdf | 08/10/2021 15:34:21 | NICOLAS ALMEIDA LEAL DA SILVA | Aceito |
| Outros | Tabeladecoleta.pdf | 06/10/2021 08:25:43 | NICOLAS ALMEIDA LEAL DA SILVA | Aceito |
| Outros | Uso_de_dados.pdf | 06/10/2021 08:22:41 | NICOLAS ALMEIDA LEAL DA SILVA | Aceito |
| Outros | Termo_Lavoisier.pdf | 06/10/2021 08:21:44 | NICOLAS ALMEIDA LEAL DA SILVA | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | Dispensa_TCLE.pdf | 06/10/2021 08:20:49 | NICOLAS ALMEIDA LEAL DA SILVA | Aceito |
| Outros | termoHC.pdf | 21/09/2021 10:38:56 | NICOLAS ALMEIDA LEAL DA SILVA | Aceito |
| Outros | TermoUnidos.pdf | 21/09/2021 10:34:12 | NICOLAS ALMEIDA LEAL DA SILVA | Aceito |
| Folha de Rosto | folha_de_rosto.pdf | 21/09/2021 10:28:53 | NICOLAS ALMEIDA LEAL DA SILVA | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CHAPECO, 19 de Novembro de 2021

Assinado por:
Fabiane de Andrade Leite
(Coordenador(a))

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899
UF: SC **Município:** CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br

ANEXO B – Normas da Revista Prevenção de Infecção e Saúde

Diretrizes para Autores

PREPARO DO MANUSCRITO PARA SUBMISSÃO

A REPIS adota o estilo "FORMATE DO SEU JEITO", ou seja os manuscritos enviados a REPIS são livres para adotar qualquer normativa (ABNT, APA ou Vancouver). Caso opte por não adotar as normativas vigentes, o texto deve "fazer sentido" nos critérios de formatação, de forma que os avaliadores entendam quem está sendo citado e como identificá-lo.

ATENÇÃO: Prerrogativas como quantidade de páginas, resumo estruturado, espaçamento e critérios de autoria devem ser respeitados desde a primeira submissão. Caso o manuscrito seja considerado para publicação será cobrado que o mesmo atenda as seguintes normas:

1. Layout da página

- **Texto:** em papel do tipo A4 (dimensões: 21 x 29,7 cm)
- **Margens da página:** Personalizadas com 2,0 cm em cada um dos lados
- **Letra:** A REPIS adota a letra Trebuchet MS em tamanho 11 pontos, em todo o texto.
- **Espaçamento:** 1,5 cm em todo o manuscrito, inclusive referências e títulos de figuras e tabelas.
- **Página de títulos:** Devem ser digitados em espaçamento 1,5 cm. Conter o título do trabalho no idioma de origem do texto, o nome dos autores completos e informações relevantes. **As contribuições de cada autor devem ser informadas logo abaixo do autor correspondente.** Submeter junto aos documentos suplementares e não o apresentar aos pares a cegas.
- **Autores:** A revista não limita o número de autores, no entanto quando esse quantitativo ultrapassa seis (06), deve ser justificado de acordo com critérios de autoria. O editor pode aceitar ou não a justificativa para a quantidade de autores. Caso não se chegue a um consenso, o manuscrito pode ser recusado. A quantidade e ordem de autoria não pode ser mudada após a aceitação do manuscrito. Apresentar nomes completos de todos os autores, em texto sequencial e justificado, com apenas iniciais em letras maiúsculas. Os nomes devem ser dispostos logo abaixo do título do manuscrito. Não citar os autores em nota de rodapé. Deve-se identificar a instituição a qual cada autor pertence, cidade, estado, país e e-mail. Caso a produção seja ligada a Programa de Pós-graduação, este deve ser informado. Outras informações não são necessárias e podem ser colocadas nos metadados de submissão. **ESTAS INFORMAÇÕES DEVEM VIR NA PÁGINA DE TÍTULOS.**
- **Idioma:** A revista aceita manuscritos em três idiomas: português, inglês e espanhol. Deve-se manter o mesmo idioma em todo o texto.
- **Limite de páginas:** Cada categoria de texto tem seu limite de tamanho: Artigos Originais: limitados a 15 páginas, a contar do título à conclusão (exclui-se as referências); Short communication/ Brief report: limitados a 05 páginas, a contar do título à conclusão (exclui-se as referências); Estudo de Revisão: limitados a 18 páginas, a contar do título à conclusão (exclui-se as referências); Relato de experiência: limitados a 10 páginas, a contar do título à conclusão (exclui-se as referências); Relato de caso clínico: limitados a 08 páginas, a contar do título à conclusão (exclui-se as referências); Reflexão: limitados a 10 páginas, a contar do título à conclusão (exclui-se as referências).
- **Margens laterais do texto/recuo:** 1,25 cm. (Exceto títulos de tabelas e referencias)
- **Títulos:** No idioma do manuscrito, com 10 a 15 palavras. **NÃO EMPREGAR:** siglas e elementos institucionais, do universo geográfico, de dimensão regional, nacional ou internacional. Apresentar apenas os elementos do objeto de estudo ou dos descritores

- **Resumos:** Apresentar APENAS no idioma do manuscrito, com 150 a 200 palavras. Deve-se elaborá-lo de forma estruturada iniciar e sequenciar o texto com letra minúscula antecedido pelos termos: **Introdução:** Deve abordar a problemática e conter os objetivos ou hipóteses. **Delineamento:** Materiais e métodos utilizados para atingir os objetivos e chegar a conclusão; **Resultados:** Principais resultados. Dar sempre destaque a originalidade. **Implicações:** Qual o impacto no que já se sabe? Quais as implicações para a prática clínica ou políticas públicas.
- **Descritores/Descriptors/Descriptorios:** Apresentar de 3 a 6 extraídos do vocabulário "**Descritores em Ciências da Saúde**" (DeCS: <http://decs.bvs.br>), quando acompanharem os resumos em português e espanhol, e do **Medical Subject Headings** (MeSH), para os resumos em inglês.

2. Declarações na Página de Títulos

- **Colaborações:** Os autores devem informar as colaborações de cada um para o manuscrito. Seguir as sugestões do ICMJE.
- **Fonte de financiamento:** Os autores devem explicitar as fontes de fomento à pesquisa (se houver). Esta informação deve ser inserida na página de títulos.
- **Agradecimentos:** são opcionais e se referem às pessoas que contribuíram para a realização do estudo, mas não cumprem os requisitos de autoria e devem ser apresentados na página de título.
- **Disponibilidade dos dados:** os autores devem informar onde os dados originais podem ser recuperados.

3. Manuscrito (Parte Textual)

- **Texto:** os textos de **manuscritos originais e revisões de literatura** devem apresentar: 1) Introdução + Objetivo(s); 2) Metodologia; 3) Resultados; 5) Discussão; 6) Conclusão; 7) Referências. **Manuscritos de abordagem qualitativa podem trazer Resultados e Discussão juntos, bem como substituir Conclusão por Considerações Finais.** As demais categorias terão estrutura textual livre, devidamente referenciadas.
- **Tabelas:** (São consideradas em conjunto: TABELAS + FIGURAS = 05): devem ser elaboradas para reprodução direta pelo Editor de Layout, sem cores, inseridas no texto, com a primeira letra da legenda em maiúscula descrita na parte superior, numeradas consecutivamente com algarismos arábicos na ordem em que foram citadas no texto, conteúdo em fonte 11 com a primeira letra em maiúscula, apresentadas em tamanho máximo de 14 x 21 cm. Quando necessário, colocar material explicativo em notas abaixo da tabela, não no título. Explicar em notas todas as abreviaturas não padronizadas usadas em cada tabela.
- **Citações:** as citações serão identificadas no texto por suas respectivas numerações sobrescritas, sem a identificação do autor e ano, como preconizada pela norma Vancouver. Não é necessário o uso de parênteses. O número deverá ser colocado após o ponto final, sem espaço entre a última letra e o número (vide exemplo)*. Atenção: Números sequenciais devem ser separados por hífen; enquanto que números aleatórios, por vírgula.
- *Ex: (1). A infecção hospitalar aumenta consideravelmente o tempo de internação.¹
- *Ex:(2). A infecção hospitalar aumenta os gastos relacionados a internação.¹⁻⁴
- *Ex:(3). A infecção hospitalar aumenta os gastos relacionados a internação.^{1,2,5}
- **Citações diretas:** até três linhas incluí-las no texto, entre aspas (sem itálico) e referência correspondente conforme exemplo: 13:4 (autor e página); com mais de três linhas, usar o recuo de 3 cm, letra tamanho 11 (sem aspas e sem itálico), seguindo a indicação de autor e data.
- **Depoimentos:** na transliteração de comentários ou de respostas, seguir as mesmas regras das citações, porém em itálico, com o código que representar cada depoente entre parênteses.

4. Referências

Número de referências: Não há número máximo de referências, as mesmas devem estar atualizadas, preferencialmente dos últimos 03 anos, quando convier. Não apresentar, de preferência, referências de monografias, dissertações e teses, é preferível apresentar os artigos oriundos destes trabalhos. É obrigatório apresentação de **referências** de periódicos internacionais, **indica-se ao menos 50%**.

Estilo: Devem ser redigidas de acordo com o Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas — Estilo Vancouver: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Exemplos de referências:

#Artigos de periódicos com até 6 autores

Autores do artigo. Título do artigo. Título do periódico abreviado. Data de publicação; volume (número): página inicial-final do artigo. Available form: URL

Souza KGS, Silva RAR, Silva ITS, Bonfada D, Farias TRO, Silva FFA. Ergonomic risks and the work activity of nurses in a public hospital. J Nurs UFPE on line [Internet]. 2012 Jan [cited 2013 Dec 12]; 6(1):97-103. Available from: <http://www.revista.ufpe.br/revistaenfermagem/index.php/revista/article/viewArticle/2075>

#Artigos de periódicos com mais de 6 autores

Seis primeiros autores, seguidos da expressão *et al.* Título do artigo. Título do periódico abreviado. Data de publicação; volume (número): página inicial-final do artigo. Available form: URL

Herman-Giddens M, Steffes J, Dowshen S, Hussey M, Harris D, Wasserman R, et al. Age of onset of selected pubertal characteristics: Cross-sectional data from non-hispanic white boys. Pediatric Academic Societies [Internet]. 2010 May [cited 2014 Nov 17];1(4):35-49. Available from: <http://www.aap.org/en-us/professional>

Organização(ões) como autora(es)

Organização. Título do artigo. Título do periódico abreviado. Data de publicação; volume (número); página inicial-final do artigo. Available form: URL

Sociedade Brasileira de Hipertensão. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. Arq. Bras. Cardiol. 2005; 84 (supl. 1):544-52.

Livros

Autor(es) do livro. Título do livro. Edição . Cidade de publicação: Editora; Ano de publicação.

Ribeiro MS. Enfermagem e trabalho: Fundamentos para a atenção à saúde dos trabalhadores. 2nd ed. São Paulo: Martinari; 2008.

Capítulo de livro

Autor(es) do livro. Título do livro. Edição . Cidade de publicação: Editora; Ano de publicação.

Fantauzzi GS, Aarão BFC. O Advento do Crack no Contexto Político Brasileiro. In: Saporì LF, Medeiros R, editores. Crack: um desafio social. Belo Horizonte: Editora PUC Minas; 2010. P. 220-245

Tese, dissertação e trabalho de conclusão de curso

Autor (es). Título do trabalho [tipo do documento]. Cidade de publicação: Editora; Ano de defesa do trabalho.

Valle ARMC. Competências do enfermeiro para ações preventivas na atenção domiciliar com ênfase nos riscos de infecção. [Tese de doutorado]. Ribeirão preto: Universidade de São Paulo, curso de Enfermagem, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto; 2013.