# UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO" FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS CÂMPUS DE ARARAQUARA

# OCORRÊNCIA DE INFECÇÃO URINÁRIA EM PACIENTES DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO INTERIOR DO ESTADO DE SÃO PAULO

#### MÉRCIA DE CARVALHO ALMEIDA

ORIENTADORA: PROF<sup>a</sup>. DR<sup>a</sup>. MARIA JACIRA SILVA SIMÕES CO-ORIENTADORA: PROF<sup>a</sup>. DR<sup>a</sup>. MARIA STELLA G. RADDI

ARARAQUARA – SP 2005

### **Livros Grátis**

http://www.livrosgratis.com.br

Milhares de livros grátis para download.

# UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO" FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS CÂMPUS DE ARARAQUARA

# OCORRÊNCIA DE INFECÇÃO URINÁRIA EM PACIENTES DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO INTERIOR DO ESTADO DE SÃO PAULO

#### MÉRCIA DE CARVALHO ALMEIDA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Análises Clínicas, Área de Análises Clínicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP, para obtenção do título de Mestre em Análises Clínicas.

ORIENTADORA: PROF<sup>a</sup>. DR<sup>a</sup>. MARIA JACIRA SILVA SIMÕES CO-ORIENTADORA: PROF<sup>a</sup>. DR<sup>a</sup>. MARIA STELLA G. RADDI

ARARAQUARA – SP 2005

A DEUS, fonte da minha vida

À memória de minha mãe, LIAMAR JÓIA DE CARVALHO, de quem herdei a vontade de estudar, Aos meus filhos, BRUNO e GUSTAVO, razão do meu viver,

A meu esposo, GUTO, pois sem seu amor, apoio e paciência este trabalho não existiria, À minha irmã MÁRCIA, pelo carinho, amor e estímulo recebidos, dedico este trabalho.

#### **AGRADECIMENTOS**

A Deus, pela presença constante em minha vida e pela força e persistência nos momentos difíceis.

À Professora Dra. MARIA JACIRA SILVA SIMÕES, pela oportunidade, amizade, paciência e carinho durante a orientação deste trabalho.

À Professora Dra. MARIA STELLA GONÇALVES RADDI, pela dedicação, amizade e orientação na realização dos experimentos.

À Universidade do Oeste Paulista - UNOESTE, e à diretoria da Faculdade de Farmácia e Bioquímica, pelo apoio e concessão de dispensa para a realização deste trabalho.

À amiga MARIA APARECIDA DE SOUSA, pela confiança e colaboração para meu aperfeiçoamento pessoal.

À direção do Hospital Universitário "Dr. Domingos Leonardo Cerávolo", pela oportunidade de realizar este trabalho nesta instituição.

AO Professor LUIZ CARLOS WRUCK, pelo tratamento estatístico dos resultados deste trabalho.

AOS técnicos de laboratório ROMÉRIO JOSÉ DE ANDRADE e HÉLCIO KUPPLANS DE LIMA, pela dedicação e apoio.

À amiga MARIA APARECIDA DA SILVA, pela oportunidade de poder compartilhar de seus conhecimentos.

À amiga SUELI CRISTINA SCHADECK ZAGO, pela disponibilidade e auxílio em fases importantes deste trabalho.

Ao funcionário MÁRCIO PINHA BOCARI, pelo auxílio na coleta de dados imprescindíveis para execução de uma etapa deste trabalho.

À amiga PATRÍCIA FRAGA DO NASCIMENTO OEL, pelo apoio, dedicação e ajuda na parte experimental deste trabalho.

AOS AMIGOS DÉCIO GOMES DE OLIVEIRA, LUIZ ORTEGA, ANA RITA PALADINO TUMITAN, NAIR TOSHIKO TASHIMA e LUCIANA RIBAS, pelo incentivo e apoio.

À amiga ROSIMEIRE MACIEL, pelos cuidados dispensados aos meus filhos durante minha ausência.

À memória de meus avós MOACYR COELHO DE CARVALHO e AMÉLIA JÓIA COELHO DE CARVALHO, e de meu tio MOACYR COELHO DE CARVALHO FILHO, pelo amor incondicional durante toda minha vida.

AOS meus filhos BRUNO CARVALHO HENRIQUES e GUSTAVO CARVALHO HENRIQUES, por darem sentido à minha vida.

Ao meu esposo, GUTO, pelo amor, confiança e paciência.

À minha irmã MÁRCIA CARVALHO JANINI, referência da minha vida, pelo apoio nos momentos difíceis.

AOS meus sobrinhos, VICTOR CARVALHO JANINI e MARIA EDUARDA CARVALHO JANINI, por existirem.

A todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho, seja pelo apoio técnico, financeiro, psicológico ou espiritual.

"A mente que se abre a uma nova idéia jamais voltará ao seu tamanho original"

Albert Einstein

Infecção Hospitalar é um problema de saúde pública, sendo responsável pelo aumento da morbidade e mortalidade dos pacientes, bem como do período de internação, elevando custos assistenciais. Dentre as infecções hospitalares, a infecção do trato urinário (ITU) é a mais comum, sendo a presença de cateter urinário o principal fator de risco. As ITUs incidem em maior frequência em mulheres devido a curta extensão da uretra e colonização da região periuretral. O presente estudo teve como objetivo avaliar a ocorrência das ITUs em pacientes internados no Hospital Universitário, no período de outubro a dezembro de 2003. Das 271 amostras de urina analisadas, 51 foram positivas, sendo 27 de pacientes classificados como portadores de ITU comunitária e 24 de origem hospitalar. As ITUs comunitárias foram mais comuns em pacientes do sexo feminino (63%), pertencentes à faixa etária entre 0 e 15 anos (37%), sendo Escherichia coli o agente mais frequente (74,1%). Os episódios de ITU de origem hospitalar ocorreram, na sua maioria, em pacientes com cateter vesical de demora, do sexo masculino (68%) e idade acima de 50 anos (68%), e tiveram como agentes etiológicos mais freqüentes Escherichia coli (29,1%) e Klebsiella spp. (29,1%). Quanto à resistência aos antimicrobianos, a maioria das bactérias apresentou resistência elevada ao Sulfametoxazol/Trimetoprim e à Ampicilina, sugerindo a não utilização desses medicamentos para infecções urinárias nessa instituição. É de fundamental importância a conscientização dos profissionais da área da saúde quanto à necessidade das boas práticas hospitalares, principalmente com relação à utilização de cateter vesical de demora, visto que esse dispositivo constitui o principal fator de risco para aquisição dessa infecção.

Palavras-chave: infecção hospitalar, infecção do trato urinário, cateter urinário

Infection in hospitals is a serious problem in the Public Health System. It is responsable for the increasing number of deaths, as well as the longer the patient will have to stay in hospital, making the costs of assistance get higher and higher. The urinary tract infection (UTI) is the most common, among others; it is due to the use of the urinary catheter which is considered the main factor of risk. The UTIs are more frequently observed in women. The short length of their urethra and the colonization of the periurethral region are responsable for that. The purpose of this paper is to evaluate the occurrence of this UTIs in hospitalized patients in the University Hospital, from October to December 2003. Among the 271 samples of urine checked, 51 were positive, 27 from patients that were classified as having community-acquired UTI and 24 as having its origin in the hospital. The community-acquired UTIs were more frequently found in female patients (63%). The incidence of infection caused by Escherichia coli (74%) was noticed in patients aged from 0 to 15 (37%). The episods of hospital acquired infection happened, in their majority, in male patients aged above 50 (68%) who were using a lasting vesical catheter; in this group of patients the infection was frequently caused by Escherichia coli (29.1%) and Klebsiella spp. (29.1%). The majority of bacteria happened to be strongly resistant to the trimethoprim-sulfamethoxazole, as well as to the ampicillin, showing that these drugs shouldn't be used to cure UTIs in this instituition. It is extremely important that profissionals working in this health area be aware of the importance of the good job done in hospitals, mainly related to the use of the lasting vesical catheter, since it is the main factor of risk in getting this infection.

Key words: hospital acquired infection, urinary tract infection, urinary catheter

### **SUMÁRIO**

| 1- | INTRODUÇÃO  |                                  |  | 13 |  |
|----|---|----------------------------------|--|----|--|
| 2- | OBJ   | ETIVOS                           | 3  | 20 |  |
|    | 2.1-  | Objetiv                          | o Geral  | 20 |  |
|    | 2.2-  | Objetiv                          | os Específicos   | 20 |  |
| 3- | MAT   | ERIAL I                          | E MÉTODOS  | 21 |  |
|    | 3.1-  | Local e                          | Período do Estudo  | 21 |  |
|    | 3.2-  | Amostr                           | agem   | 21 |  |
|    |   | 3.2.1-                           | Coleta da amostra  | 22 |  |
|    |   |                                  | 3.2.1.1- Urina de jato médio através da técnica de coleta                                | 22 |  |
|    |   |                                  | limpa  | 22 |  |
|    |   |                                  | 3.2.1.3- Amostra de urina colhida por sonda de alívio                                    | 23 |  |
|    |   |                                  | 3.2.1.4- Amostra de urina obtida em saco coletor   | 23 |  |
|    |   | 3.2.2-                           | Transporte das amostras  | 23 |  |
|    |   | 3.2.3-                           | Exame bacterioscópico de urina sem diluição  | 23 |  |
|    |   | 3.2.4-                           | Exame bacteriológico quantitativo de urina   | 24 |  |
|    |   | 3.2.5-                           | Critérios diagnósticos   | 24 |  |
|    |   | 3.2.6-                           | Identificação dos microrganismos   | 24 |  |
|    |   | 3.2.7-                           | Teste de sensibilidade a agentes antimicrobianos   | 26 |  |
|    |   | 3.2.8-                           | Detecção de beta lactamase de espectro estendido pela técnica da dupla difusão com disco | 31 |  |
|    | 3.3- Critérios Utilizados no Diagnóstico de Infecção do Trato Urinário de Origem Hospitalar |                                  |  | 31 |  |
|    | 3.4-  | 3.4- Indicadores Epidemiológicos |  |    |  |
|    | 3 5-  | 3.5- Análise Estatística         |  |    |  |

| 4- | RESULTADOS                 | 34 |
|----|----------------------------|----|
| 5- | DISCUSSÃO                  | 48 |
| 6- | CONCLUSÕES                 | 60 |
| 7- | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 62 |

### 1- INTRODUÇÃO

Infecção hospitalar é um problema de saúde pública, sendo responsável pelo aumento da morbidade e mortalidade dos pacientes, bem como do período de internação, elevando substancialmente os custos assistenciais (EMORI e GAYNES, 1993; MERLE et al., 2002). Infecção hospitalar é definida pelo Ministério da Saúde como sendo a infecção adquirida após admissão do paciente, que se manifesta durante a internação ou após alta, desde que seja relacionada com a internação (BRASIL, 1998).

Pacientes hospitalizados tendem a ser mais suscetíveis a infecções, principalmente quando expostos a procedimentos invasivos que rompem as defesas do hospedeiro, induzindo novas portas de entrada para microrganismos provenientes do ambiente (fonte exógena) ou, mais comumente, da própria microbiota do paciente (fonte endógena). A incidência das infecções hospitalares também está relacionada com a gravidade da doença de base (SNYDMAN, 2002).

Dentre as infecções nosocomiais, a mais comum é a infecção do trato urinário (ITU), seguida do trato respiratório (pneumonias), sítio cirúrgico e corrente sanguínea (EMORI e GAYNES, 1993). As ITUs são responsáveis por 21 a 45% dessas infecções, sendo que a presença de cateter urinário é o principal fator de risco. Estima-se que 80% destas infecções estejam relacionadas a esse dispositivo (PLOWMAN et al., 2001; KALSI et al., 2003).

Idosos têm suscetibilidade aumentada à infecção em relação aos adultos mais jovens, estando associada à disfunção imune, freqüência de diabetes, hospitalização prolongada e uso de agentes antimicrobianos (RIBAS e GONTIJO FILHO, 2003). A produção e proliferação de linfócitos T diminuem com a idade,

ocorrendo também uma redução na produção de anticorpos a novos antígenos (STRAUSBAUGH, 2001). Outros fatores de risco, além da idade, incluem: duração da cateterização, gravidez, esclerose múltipla, síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e anormalidades urológicas estruturais subjacentes (FOXMAN, 2003; BOCHICCHIO et al., 2003).

Crianças com bexiga neurogênica também estão expostas a bacteriúria devido à perda do controle do esvaziamento desse órgão, ocorrendo retenção urinária e distensão da bexiga. A obstrução causada pela retenção urinária pode levar a deterioração do trato urinário, resultando em refluxo para o trato urinário superior e danos renais. A cateterização intermitente é indicada nesses casos, porém apresenta a desvantagem de introduzir microrganismos na bexiga, levando a subseqüente ITU (SCHLAGER et al., 2001).

O trato urinário possui mecanismos próprios de defesa que garantem a sua esterilidade, exceto na porção distal da uretra (MOORE et al., 2002). Microrganismos ganham acesso via ascendente, via hematogênica e por contigüidade, sendo a via ascendente a mais comum (SNYDMAN, 2002). Microrganismos podem também alcançar o rim pelas conexões linfáticas entre o intestino e o rim e/ou entre o trato urinário inferior e trato urinário superior (ANVISA, 2005). A maioria dos microrganismos da região periuretral é incapaz de penetrar na bexiga, pois a uretra constitui uma barreira efetiva, porém o uso de cateter pode transportá-los até a bexiga, aumentando a incidência de bacteriúria em pacientes hospitalizados (BOCHICCHIO et al., 2003). Em pacientes cateterizados, os microrganismos podem penetrar na bexiga através do lúmen e/ou superfície externa do cateter (LEONE et al., 2001). Com o sistema aberto de drenagem, o principal mecanismo de infecção é através da luz do cateter, vindo o paciente a desenvolver bacteriúria rapidamente.

No sistema fechado, a invasão dá-se principalmente pela interface mucosa-cateter induzindo bacteriúria mais tardiamente (ROSA et al., 1998). A ascensão intraluminal de microrganismos para a bexiga pode também ocorrer quando a integridade do sistema fechado de drenagem é rompida (MAKI e TAMBYAH, 2001; KALSI et al., 2003).

As ITUs incidem, em maior freqüência, em mulheres devido a alguns fatores intrínsecos ao aparelho feminino quando relacionado ao masculino, como: extensão da uretra e colonização da região periuretral (MIMS et al., 1999). Essas infecções podem ser sintomáticas, quando o paciente queixa-se de disúria, freqüência e urgência miccional, ou assintomáticas, quando evidências subjetivas de infecção não estão presentes. Em pacientes hospitalizados, na maioria dos casos, a bacteriúria é assintomática (MAKI e TAMBYAH, 2001; BASS et al., 2003), podendo induzir risco adicional de complicações (cálculo vesical e renal, pielonefrite e bacteremia), sendo a bacteremia uma das principais conseqüências (ROSA et al., 1998).

Bacteriúria assintomática significativa é diagnosticada laboratorialmente quando da presença de ≥ 100.000 unidades formadoras de colônias (UFC) por mL de urina emitida, sem manifestações clínicas de infecção. Em indivíduos hospitalizados, a presença de sinais e sintomas associada à contagem acima de 10² UFC/mL de urina na presença de piúria (> 10 leucócitos por campo em aumento de 200 X) compõem o conceito específico de infecção sintomática (GARNER et al., 1988).

Os agentes etiológicos de ITUs são, geralmente, provenientes da microbiota intestinal. Em infecções comunitárias, *Escherichia coli* é o agente mais freqüente, seguido por *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. e

Proteus spp. (RONALD, 2003). De maneira similar, as bacteriúrias hospitalares também são causadas, em sua maioria, por microrganismos de origem endógena, podendo ocasionalmente ser originadas por microrganismos do ambiente hospitalar (KALSI et al., 2003). Dentre os agentes mais comuns de bacteriúrias hospitalares estão Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter spp., Citrobacter spp., Serratia spp., Providencia spp. e Enterococcus spp., sendo Escherichia coli o mais freqüente (HOCHREITER e BUSHMAN, 1999; MOORE et al., 2002). Considerável mudança vem sendo observada no padrão de resistência aos antimicrobianos de uropatógenos de origem hospitalar, principalmente quando relacionados à presença de cateter urinário (LEBLEBICIOGLU e ESEN, 2003; WAZAIT et al., 2003).

Nas últimas décadas, estudos demonstram ser de grande importância a aderência e crescimento de bactérias na superfície interna do cateter, contribuindo para melhor compreensão da patogênese da ITU relacionada ao cateter de demora. Existem duas populações de microrganismos no trato urinário cateterizado: a que cresce na urina e a que cresce na superfície do cateter (crescimento em biofilme). Esta última população adere-se ao cateter, inicia uma forma de crescimento em biofilme que envolve os microrganismos numa fina camada e secreta uma matriz extracelular, na qual os microrganismos são embutidos. Alguns gêneros, como *Proteus* e *Pseudomonas*, apresentam tendência a desenvolverem-se no biofilme obstruindo o cateter (STICKLER, 2002).

A bacteriúria ocorre, em maior freqüência, em pacientes que não estão fazendo uso de antimicrobianos sistêmicos. Outros fatores de risco associados à bacteriúria em pacientes cateterizados incluem: tempo de duração, tipo de cateterização e do sistema de drenagem, terapia antimicrobiana, severidade do quadro que induziu a internação, doença de base e cuidados técnicos com o cateter

(LEONE et al., 2003; KALSI et al., 2003). É importante o reconhecimento de bactérias que se aderem ao cateter, pois os resultados obtidos em cultura podem não refletir uma bacteriúria verdadeira, acarretando falha no tratamento pela persistência dos microrganismos aderidos.

A duração do cateterismo é fator relevante para a ocorrência de infecção urinária. A sondagem vesical de demora pode ser dividida de acordo com o tempo de permanência em: (1) sondagem de curta duração, até 7 dias, realizada principalmente em pacientes cirúrgicos; (2) sondagem intermediária, de 7 a 30 dias, atingindo pacientes críticos; (3) sondagem de longa duração, acima de 30 dias, utilizada em pacientes com incontinência urinária ou com obstrução extrínseca da bexiga (GAGLIARDI et al., 2000).

Bacteriúria assintomática, para a maior parte dos pacientes, representa um quadro transitório que é revertido espontaneamente com a troca ou remoção do cateter. Entretanto, o tratamento é recomendado em pacientes com neutropenia, obstrução do trato urinário, transplantados renais e outras situações onde a bacteriúria representa risco significativo (RODRIGUES, 1997).

Ainda, Rodrigues (1997) ressalta que é recomendável que cada instituição tenha seu mapa de agentes etiológicos de ITU bem como o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos e, se possível, por unidade de internação, pois além de grande valia na determinação dos limites endêmicos para a vigilância epidemiológica, tem fundamental importância para orientação na terapêutica assistencial, tornando menos empírica possível a utilização de antibióticos de amplo espectro em situações emergenciais.

A importância médica e implicações financeiras das infecções associadas ao trato urinário exigem uma política de prevenção, principalmente às relacionadas ao

cateter. Redução do tempo de permanência do cateter, utilização de sistema de drenagem fechado, tipo de cateter vesical, entre outros, podem otimizar um programa de prevenção de infecção urinária de origem hospitalar (JOHNSON et al., 1999). Tratamento adequado pode minimizar complicações, controlar custos e diminuir a emergência de cepas resistentes (BOCHICCHIO et al., 2003).

Enterobactérias produtoras de beta-lactamases de espectro estendido (ESBL) têm sido isoladas com freqüência de pacientes hospitalizados, sendo que a produção dessa enzima pode ser induzida durante a terapêutica, acarretando recidiva da infecção e gerando mais custos ao tratamento (MENEZES e SILVA e SALVINO, 2000). A impregnação do cateter com biocidas e a utilização de novos materiais na sua confecção são algumas medidas que estão sendo investigadas na tentativa de reduzir a incidência de ITUs de origem hospitalar (MAKI e TAMBYAH, 2001; STICKLER, 2002; KALSI et al., 2003).

Apesar da crescente evolução no conhecimento das ITUs, cerca de 80% das adquiridas nos hospitais estão relacionadas ao uso de cateter vesical. Um grande elenco de procedimentos é proposto para minimizar os riscos dessas infecções, sendo fundamental a existência de um programa de prevenção das infecções de origem hospitalar.

Um programa de prevenção das infecções hospitalares deve incluir: participação voluntária, identificação das populações de alto risco, índice de risco de infecções comparáveis entre as instituições, número adequado de profissionais treinados, divulgação de dados e medidas apropriadas para o controle (GAYNES et al., 2001). A coleta de dados constitui um instrumento importante para medir a estratégia de intervenção, sendo imprescindível a atuação dos profissionais da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), pois permite detecção de

maior número de casos e problemas relacionados à infecção hospitalar, além de estimular a interação e participação da equipe assistencial nas medidas de controle (CARDO, 1997).

#### 2- OBJETIVOS

#### 2.1. Objetivo Geral

Avaliar a ocorrência de infecção urinária em pacientes internados no Hospital
 Universitário (HU), no período de outubro a dezembro de 2003.

#### 2.2. Objetivos Específicos

- Determinar a etiologia e sensibilidade dos agentes frente aos antimicrobianos utilizados;
- Diferenciar, pela presença de leucócitos polimorfonucleares, as infecções sintomáticas das assintomáticas;
- Relacionar os microrganismos que induzem infecções sintomáticas;
- Mapear a incidência e etiologia dessas infecções por unidade de internação;
- Associar o agente etiológico à presença de cateter;
- Sugerir procedimentos que possam contribuir para a diminuição ou prevenção de infecções urinárias de origem hospitalar.

### **3- MATERIAL E MÉTODOS**

#### 3.1. Local e Período do Estudo

O estudo foi realizado no Hospital Universitário "Dr. Domingos Leonardo Cerávolo" (HU) de Presidente Prudente-SP, no período de outubro a dezembro de 2003, após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE), segundo protocolo de pesquisa referente ao projeto 041/03 (Anexo).

O Hospital Universitário é um hospital geral de natureza privada, filantrópica, com várias unidades especializadas. Está localizado numa área de 44.500 metros quadrados, sendo composto atualmente por quatro blocos verticais, de quatro a seis pavimentos cada, sendo um bloco para serviços administrativos, um para serviços especializados e dois de unidades de internação, totalizando 35.850 metros quadrados de área construída. Todas as unidades são interligadas por circulação vertical e horizontal. A área de internação teve início em 22/02/1997, com 50 leitos. Atualmente conta com 285 leitos, sendo 208 destinados ao atendimento pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e 77 para atendimento particular e convênios.

#### 3.2. Amostragem

Foram analisadas 271 amostras de urina coletadas, por solicitação médica, de pacientes internados no Hospital Universitário (HU) durante o período do estudo, com prévio conhecimento e autorização do paciente ou responsável em participar da pesquisa, como também com a colaboração e autorização do diretor clínico do hospital onde esse trabalho foi desenvolvido.

#### 3.2.1. Coleta da amostra

#### 3.2.1.1. Urina de jato médio através da técnica de coleta limpa

A amostra foi colhida após higienização do meato uretral. Em pacientes do sexo feminino, os grandes lábios foram separados com os dedos, a região periuretral e períneo limpos com compressas, embebidas em água e sabão, no sentido ânteroposterior (meato uretral para a região anal), seguido de enxágüe com água. O primeiro jato foi desprezado, recolhendo-se o segundo jato de urina (jato médio) em frasco esterilizado. Mulheres acamadas foram colocadas em posição ginecológica sobre protetor de colchão e comadre. Com as mãos enluvadas, o auxiliar de enfermagem procedeu a abertura dos grandes lábios, e, com a outra mão, realizou a higiene do meato uretral utilizando pinça longa e gaze embebida em sabão neutro, também no sentido ântero-posterior, por três vezes, sendo cada gaze utilizada apenas uma vez e desprezada. A região foi enxaguada com água e seca com gaze esterilizada, com o auxílio da pinça longa. Após higienização, o primeiro jato de urina foi desprezado na comadre e o jato médio aparado em frasco esterilizado. Em pacientes do sexo masculino, o prepúcio foi afastado para realizar a limpeza com gaze embebida em sabão neutro, o qual foi removido com água. O primeiro jato foi desprezado, sendo colhido o jato médio.

#### 3.2.1.2. Amostra de urina de paciente com sonda vesical de demora

A coleta de amostra urinária em pacientes cateterizados foi feita por punção, utilizando-se seringa e agulha esterilizadas, no local específico existente no sistema de drenagem, após desinfecção com álcool etílico a 70%.

#### 3.2.1.3. Amostra de urina colhida por sonda de alívio

Amostras de urina de pacientes acamados, sem controle de micção e que faziam uso de fraldões, foram obtidas após cateterização vesical, com higienização prévia da região periuretral.

#### 3.2.1.4. Amostra de urina obtida em saco coletor

Esta coleta foi utilizada para bebês e crianças sem controle esfincteriano. A colocação deste dispositivo foi precedida de higiene local, sendo trocado a cada trinta minutos na ausência de micção ou volume insuficiente, sempre com procedimento de higiene local repetido a cada troca.

#### 3.2.2. Transporte das amostras

As amostras foram enviadas, imediatamente após a coleta, ao Laboratório de Urgência do Hospital Universitário para o processamento.

#### 3.2.3. Exame bacterioscópico de urina sem diluição

Exames microscópicos foram realizados das amostras de urina colhidas, depositando uma alçada de urina sem diluição (10μL) sobre lâminas de vidro previamente limpas e desengorduradas. Depois de secas ao ar, foram fixadas pelo calor, coradas pelo método de Gram e observadas em microscópio óptico (aumento de 1.000 vezes) objetivando a observação de células (OPLUSTIL et al., 2000). Piúria foi considerada quando da presença de três ou mais leucócitos polimorfonucleares por campo (GARNER et al., 1988).

#### 3.2.4. Exame bacteriológico semi-quantitativo de urina

As amostras de urina foram semeadas em meio de cultura seletivo (ágar MacConkey - MERCK) e não seletivo (ágar CLED – MERCK), com o auxílio de alças bacteriológicas calibradas (NEWPROV) de 0,01 mL e 0,001 mL em ágar CLED e ágar MacConkey, respectivamente. Após a deposição do inóculo, todos os quadrantes da superfície do ágar foram estriados por completo, sendo as placas incubadas em estufa bacteriológica (FANEM) à temperatura de 35-37°C, por 18-24 horas (OPLUSTIL et al., 2000).

#### 3.2.5. Critérios diagnósticos

A interpretação da contagem de colônias em amostras de urina colhidas de jato médio, utilizando-se a técnica de coleta limpa e de saco coletor, definiu bacteriúria em contagem superior a 10<sup>5</sup> unidades formadoras de colônias/mL (UFC/mL) se o paciente não estivesse sob antibioticoterapia. Em amostras de urina obtidas de pacientes fazendo uso de sonda vesical, contagens ≥ 10 <sup>3</sup> UFC/mL foram consideradas (GAGLIARDI et al., 2000).

#### 3.2.6. Identificação dos microrganismos

Resumidamente, para a triagem de bactérias pertencentes à família Enterobacteriaceae foram, inicialmente, utilizados: ágar tríplice açúcar-ferro (TSI); meio SIM (sulfeto-indol-motilidade) para verificar produção de indol, sulfeto de hidrogênio e motilidade; ágar citrato de Simmons para determinar a capacidade do microrganismo utilizar citrato de sódio como única fonte de carbono para metabolismo e crescimento e um meio para a prova de fenilalanina, para determinar

a capacidade de alguns microrganismos produzirem a enzima fenilalanina desaminase. Quando estas reações bioquímicas não foram suficientes para a identificação do microrganismo, utilizou-se provas complementares como produção de urease através do ágar uréia de Christensen; prova da descarboxilação da lisina, ornitina e arginina com o caldo descarboxilase de Möeller e a prova de despolimerização do DNA em meio para o teste de DNAse (SHIGEI, 1995; KONEMAN et al., 2001a).

Os bacilos Gram-negativos não fermentadores da glicose, diferenciados através do ágar TSI inicialmente empregado, foram identificados pelo sistema comercial KIT NF II PROBAC, que é constituído pelos testes de oxidase, capacidade de crescimento em ágar MacConkey, utilização de glicose, maltose e lactose em meio base OF, descarboxilação de lisina e arginina (base Möeller) e liquefação da gelatina. Após a inoculação do microrganismo nos meios de cultura acima mencionados, os tubos foram incubados em estufa a 35-37°C, por aproximadamente 48 horas. Os resultados obtidos foram interpretados e a identificação foi realizada utilizando-se um sistema numérico, onde cada número corresponde a um microrganismo. Quando o número indicou mais de uma espécie de *Pseudomonas*, crescimento a 42°C foi realizado como prova complementar.

Os cocos Gram-positivos foram triados, inicialmente, através da prova da catalase, para diferenciar os gêneros *Staphylococcus*, *Streptococcus* ou *Enterococcus* que apresentam esta prova positiva e negativa, respectivamente. Para os cocos catalase-positiva foram realizadas as provas: utilização do manitol, utilizando-se o ágar manitol salino (meio seletivo), e despolimerização do DNA em meio para o teste de DNAse. *Staphylococcus aureus* fermenta o manitol e apresenta prova de DNAse positiva. Para a identificação de outras espécies do gênero

Staphylococcus foram realizadas provas complementares, como sensibilidade à novobiocina e polimixina, produção de urease e prova de Voges-Proskauer (KONEMAN et al., 2001b).

Os meios de cultura utilizados na identificação das bactérias pertencentes à família Enterobacteriaceae e ao gênero *Staphylococcus* foram de procedência MERCK.

#### 3.2.7. Teste de sensibilidade a agentes antimicrobianos

As bactérias foram submetidas à prova de sensibilidade a agentes antimicrobianos por difusão com disco, de acordo com as normas do National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), que permite categorizar a maioria dos isolados bacterianos como sensível, intermediário ou resistente para uma variedade de agentes antimicrobianos (JORGENSEN e TURNIDGE, 2003).

Para a realização do teste de sensibilidade aos antimicrobianos, 4 a 5 colônias da superfície do meio utilizado para isolamento primário, previamente incubado por 18-24 horas, foram inoculadas em 5 mL de TSB (caldo triptona soja, MERCK), e incubados a 35°C até obtenção de turbidez comparável ao padrão 0,5 da escala de MacFarland (BaSO<sub>4</sub>). A suspensão foi distribuída sobre a superfície do ágar Mueller-Hinton (MERCK) em todos os quadrantes com o auxílio de uma zaragatoa previamente embebida na suspensão. Os discos dos agentes antimicrobianos (CECON) foram distribuídos sobre o meio com auxílio de uma pinça previamente flambada. Posteriormente, a placa foi incubada em aerobiose a 35-37°C, por 18-24 horas. A leitura do teste de sensibilidade aos antimicrobianos foi realizada medindose o diâmetro da zona de inibição de cada disco, em milímetros, e a interpretação conforme recomendação de Jorgensen e Turnidge (Tabelas 1 – 3).

Temos a seguir a seleção dos agentes antimicrobianos que foi indicada, mediante consulta, por membros da equipe médica do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do HU.

- a) Membros da família Enterobacteriaceae: amoxicilina/ácido clavulânico (30 μg), ampicilina (10 μg), aztreonam (30 μg), cefalotina (30 μg), cefuroxima (30 μg), cefotaxima (30 μg), ceftazidima (30 μg), cefepima (30 μg), ciprofloxacina (5 μg), gentamicina (10 μg), imipenem (10 μg), sulfametoxazol/trimetoprim (25 μg), nitrofurantoína (300 μg) e norfloxacina (10 μg).
- b) Bacilos Gram-negativos não fermentadores: amicacina (30  $\mu$ g), aztreonam (30  $\mu$ g), cefepima (30  $\mu$ g), ceftazidima (30  $\mu$ g), ciprofloxacina (5  $\mu$ g), gentamicina (10  $\mu$ g), imipenem (10  $\mu$ g), norfloxacina (10  $\mu$ g), sulfametoxazol/trimetoprim (25  $\mu$ g), tetraciclina (30  $\mu$ g), polimixina B (300 U.I.) e carbenicilina (100  $\mu$ g).
- c) Bactérias Gram-positivas: amicacina (30 μg), amoxicilina/ácido clavulânico (30 μg), cefalotina (30 μg), ciprofloxacina (5 μg), gentamicina (10 μg), imipenem (10 μg), nitrofurantoína (300 μg), norfloxacina (10 μg), oxacilina (1 μg), penicilina G (10 U.I.), rifampicina (5 μg), sulfametoxazol/ trimetoprim (25 μg), tetraciclina (30 μg) e vancomicina (30 μg).

Tabela 1- Interpretação da leitura do teste de sensibilidade aos antimicrobianos pelo método de difusão com disco para membros da família Enterobacteriaceae\*

| Agentes antimicrobianos       | Diâmetro do halo<br>(mm) |               |            |  |
|-------------------------------|--------------------------|---------------|------------|--|
|                               | Sensível                 | Intermediário | Resistente |  |
| Amoxicilina/Ácido Clavulânico | ≥ 18                     | 14-17         | ≤ 13       |  |
| Ampicilina                    | ≥ 17                     | 14-16         | ≤ 13       |  |
| Aztreonam                     | ≥ 22                     | 16-21         | ≤ 15       |  |
| Ceftazidima                   | ≥ 18                     | 15-17         | ≤ 14       |  |
| Cefalotina                    | ≥ 18                     | 15-17         | ≤ 14       |  |
| Ciprofloxacina                | ≥ 21                     | 16-20         | ≤ 15       |  |
| Cefepima                      | ≥ 18                     | 15-17         | ≤ 14       |  |
| Cefuroxima (sódica)           | ≥ 18                     | 15-17         | ≤ 14       |  |
| Cefotaxima                    | ≥ 23                     | 15-22         | ≤ 14       |  |
| Gentamicina                   | ≥ 15                     | 13-14         | ≤ 12       |  |
| Imipenem                      | ≥ 16                     | 14-15         | ≤ 13       |  |
| Nitrofurantoína               | ≥ 17                     | 15-16         | ≤ 14       |  |
| Norfloxacina                  | ≥ 17                     | 13-16         | ≤ 12       |  |
| Sulfametoxazol/Trimetoprim    | ≥ 16                     | 11-15         | ≤ 10       |  |

<sup>\*</sup> Fonte: Jorgensen e Turnidge, 2003

Tabela 2- Interpretação da leitura do teste de sensibilidade aos antimicrobianos pelo método de difusão com disco para bacilos Gram-negativos não fermentadores da glicose\*

| Agentes antimicrobianos    | Diâmetro do halo<br>(mm) |               |            |
|----------------------------|--------------------------|---------------|------------|
| G                          | Sensível                 | Intermediário | Resistente |
| Amicacina                  | ≥ 17                     | 15-16         | ≤ 14       |
| Aztreonam                  | ≥ 22                     | 16-21         | ≤ 15       |
| Carbenicilina              | ≥ 17                     | 14-16         | ≤ 13       |
| Ceftazidima                | ≥ 18                     | 15-17         | ≤ 14       |
| Ciprofloxacina             | ≥ 21                     | 16-20         | ≤ 15       |
| Cefepima                   | ≥ 18                     | 15-17         | ≤ 14       |
| Gentamicina                | ≥ 15                     | 13-14         | ≤ 12       |
| Imipenem                   | ≥ 16                     | 14-15         | ≤ 13       |
| Norfloxacina               | ≥ 17                     | 13-16         | ≤ 12       |
| Polimixina B               | ≥ 12                     | 09-11         | ≤ 08       |
| Sulfametoxazol/Trimetoprim | ≥ 16                     | 11-15         | ≤ 10       |
| Tetraciclina               | ≥ 19                     | 15-18         | ≤ 14       |

<sup>\*</sup> Fonte: Jorgensen e Turnidge, 2003

Tabela 3- Interpretação da leitura do teste de sensibilidade aos antimicrobianos pelo método de difusão com disco para o gênero *Staphylococcus* \*

|                               | Diâmetro do halo |               |            |  |
|-------------------------------|------------------|---------------|------------|--|
| Agentes antimicrobianos       |                  | (mm)          |            |  |
|                               | Sensível         | Intermediário | Resistente |  |
| Amicacina                     | ≥ 17             | 15-16         | ≤ 14       |  |
| Amoxicilina/Ácido Clavulânico | ≥ 18             | 14-17         | ≤ 13       |  |
| Cefalotina                    | ≥ 18             | 15-17         | ≤ 14       |  |
| Ciprofloxacina                | ≥ 21             | 16-20         | ≤ 15       |  |
| Gentamicina                   | ≥ 15             | 13-14         | ≤ 12       |  |
| Imipenem                      | ≥ 16             | 14-15         | ≤ 13       |  |
| Nitrofurantoína               | ≥ 17             | 15-16         | ≤ 14       |  |
| Norfloxacina                  | ≥ 17             | 13-16         | ≤ 12       |  |
| Oxacilina                     | ≥ 18             | -             | ≤ 17       |  |
| Penicilina G                  | ≥ 29             | -             | ≤ 28       |  |
| Rifampicina                   | ≥ 20             | 17-19         | ≤ 16       |  |
| Sulfametoxazol/Trimetoprim    | ≥ 16             | 11-15         | ≤ 10       |  |
| Tetraciclina                  | ≥ 19             | 15-18         | ≤ 14       |  |
| Vancomicina                   | ≥ 15             | -             | ≤ 14       |  |

<sup>\*</sup> Fonte: Jorgensen e Turnidge, 2003

## 3.2.8. Detecção de beta lactamase de espectro estendido pela técnica da dupla difusão com discos

Para a detecção de enterobactérias produtoras de beta lactamase de espectro estendido (ESBL), foi colocado no centro de uma placa de ágar Mueller-Hinton (MERCK), previamente inoculada com uma suspensão bacteriana ajustada ao padrão 0,5 da escala de Mac Farland, um disco com amoxicilina/ácido clavulânico (30 μg) e à distância de 25 milímetros deste, discos contendo aztreonam (30 μg), ceftazidima (30 μg) e cefotaxima (30 μg). A produção de ESBL foi definida quando houve aumento do diâmetro do halo de inibição entre as cefalosporinas ou aztreonam com o ácido clavulânico, ou aparecimento de uma zona adicional de inibição, denominada *ghost-zone* (EMERY e WEYMOUTH, 1997).

#### 3.3. Critérios Utilizados no Diagnóstico de ITU de Origem Hospitalar

Para a caracterização de infecção urinária de origem hospitalar valorizou-se informações derivadas da análise dos prontuários dos pacientes, contando com a colaboração do Serviço de Prontuário dos Pacientes (SPP), e resultados de exames microbiológicos. Paciente advindo de outra unidade hospitalar foi excluído deste estudo.

As informações obtidas dos prontuários foram:

- a) período entre a data da internação e coleta da amostra de urina,
   considerando 72 horas ou mais para ITU de origem hospitalar e
   inferior a 72 horas para ITU comunitária;
- b) procedência dos pacientes;
- c) tempo mínimo de permanência da sonda vesical de demora de 3 dias.

#### 3.4. Indicadores Epidemiológicos

A obtenção dos indicadores epidemiológicos seguiu recomendações da portaria n. 2.626 do Ministério da Saúde (BRASIL, 1998).

- a) Taxa de infecção urinária de origem hospitalar: calculada tomando-se como numerador o número de episódios de infecção urinária de origem hospitalar no período considerado, e como denominador, o total de saídas (altas, óbitos e transferências).
- b) Taxa de pacientes com infecção urinária de origem hospitalar: calculada tomando-se como numerador o número de doentes que apresentaram infecção urinária de origem hospitalar no período considerado, e como denominador, o total de saídas (altas, óbitos e transferências).
- c) Freqüência das infecções urinárias de origem hospitalar por etiologia: calculada tendo como numerador o número de episódios de infecção urinária hospitalar por microrganismo, e como denominador, o número de episódios de infecções urinárias hospitalares que ocorreram no período considerado.

O cálculo do risco relativo entre pacientes que fizeram uso de sonda vesical de demora e os que não fizeram, foi realizado utilizando um programa estatístico, o EPI info versão 6.04d/JAN 2001.

O risco de ITU em pacientes com sonda vesical de demora foi calculado tendo como numerador o número de pacientes com ITU que fizeram uso de cateter, e como denominador, o número total de pacientes que usaram esse dispositivo.

O risco de ITU em pacientes sem sonda vesical de demora foi calculado tendo como numerador o número de pacientes com ITU que não fizeram uso de cateter, e como denominador, o número total de pacientes que não usaram esse dispositivo.

Risco relativo é a razão entre duas taxas de incidência. Ele informa quantas vezes o risco é maior em um grupo, quando comparado a outro (PEREIRA, 1995).

#### 3.5. Análise Estatística

O perfil de resistência de *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. e *Enterobacter* spp. observado em pacientes com ITUs comunitárias e ITUs de origem hospitalar foi submetido à análise estatística para verificação da ocorrência de diferenças estatisticamente significativas ao nível de significância de 5% (p > 0,05).

A análise estatística foi realizada pelo método de comparação de duas amostras independentes, através do teste de Mann-Whitney (VIEIRA, 2004), utilizando-se um *software* estatístico de domínio público, o *Software* R.

#### 4- RESULTADOS

No período de Outubro a Dezembro de 2003, 3.565 pacientes foram admitidos no Hospital Universitário "Dr. Domingos Leonardo Cerávolo", em Presidente Prudente (SP). Por solicitação médica, um total de 271 amostras de urina de pacientes internados foram coletadas, sendo que 51 (18,8%) foram positivas.

Dentre os pacientes cujas culturas apresentaram crescimento bacteriano com contagem de colônias significativa, 55,1% (27) foram classificados como portadores de infecção urinária comunitária e 44,9% (22) como infecção urinária de origem hospitalar, segundo critérios de ITU estabelecidos pelo Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

As infecções urinárias comunitárias foram mais comuns em pacientes do sexo feminino pertencentes a faixa etária de 0 a 15 anos (Figuras 1 e 3), sendo *Escherichia coli* (74,1%) o agente etiológico mais freqüente, seguido por *Klebsiella* spp. (7,4%) e *Enterobacter* spp. (7,4%) conforme apresentado na Tabela 4. As unidades de internação onde ocorreram maior número de ITUs comunitárias foram Pediatria (33,3%) e Emergência (18,5%) (Figura 5), sendo que na Pediatria 8 episódios foram causados por *Escherichia coli* (88,9%) e na Emergência 3 episódios (60%) também pelo mesmo agente. Dentre as 27 amostras de urina, 1 (3,7%) apresentou cultura com contagem de colônias entre 10³ e 10⁵ UFC/mL e 8 (29,6%) apresentaram piúria (Tabelas 5 e 6), sendo que 75% desses episódios sintomáticos foram causados por *Escherichia coli*. Dois pacientes, que faziam uso de sonda vesical de demora, tiveram como agentes etiológicos envolvidos *Escherichia coli* e *Proteus mirabilis*. O perfil de sensibilidade dos microrganismos envolvidos estão apresentados na Tabela 9.

Os episódios de ITU de origem hospitalar ocorreram, na sua maioria, em pacientes que estavam fazendo uso de sonda vesical de demora com permanência mínima do cateter de 3 dias, do sexo masculino e com idade acima de 50 anos (Figuras 2 e 4). Os agentes etiológicos mais freqüentes foram *Escherichia coli* (29,1%) e *Klebsiella* spp. (29,1%) (Tabela 4). Das 24 amostras de urina procedentes de 22 pacientes, 22 tiveram contagem superior a 100.000 UFC/mL (91,7%) e 2 amostras (8,3%) com contagem entre 10<sup>3</sup> e 10<sup>5</sup> UFC/mL, sendo 70,8% destas procedentes de pacientes que faziam uso de sonda vesical de demora. Destas 24 amostras de urina, 16,7% (4) apresentaram piúria e 83,3% (20) apenas bacteriúria (Tabelas 7 e 8), sendo 75% dos episódios sintomáticos causados por *Klebsiella* spp. e 25% por *Escherichia coli*. Em pacientes com sonda vesical de demora, *Klebsiella* spp. foi o agente mais envolvido (29,4%), seguido por *Escherichia coli* (17,6%) e *Pseudomonas aeruginosa* (17,6%).

O risco relativo (RR) observado entre os pacientes que fizeram uso de sonda vesical de demora em relação aos que não fizeram foi de 7,74 (3,17 < RR < 18,91), com um limite de confiança de 95% para RR (Tabela 11).

As unidades de internação com maior número de episódios de ITU de origem hospitalar foram Unidade de Terapia Intensiva com 7 casos (29,2%) e Clínica Médica com 6 (25%) e o menor número de casos foi observado na Hemodiálise e Pediatria com 1 episódio (4,2%) cada (Figura 6). Na Unidade de Terapia Intensiva, 42,8% dos episódios foram causados por *Pseudomonas aeruginosa* e na Clínica Médica, 50% por *Escherichia coli* seguido de 33% por *Klebsiella* spp. produtora de ESBL.

Quanto à resistência aos antimicrobianos, *Escherichia coli* não apresentou diferença ao nível de significância de 5% (p > 0,05) em ITUs de origem hospitalar e

comunitárias, enquanto que *Enterobacter* spp. e *Klebsiella* spp. apresentaram diferenças estatisticamente significativas (p < 0.05) para as diferentes origens.

Considerando-se que o número de pacientes que receberam alta hospitalar durante o período do estudo foi de 3.624, sendo 1.905 do sexo feminino e 1.719 do sexo masculino, a taxa de infecção urinária de origem hospitalar durante o período, foi de 0,66%, correspondendo a 0,22% e 0,44% para os sexos feminino e masculino, respectivamente. A freqüência dessas infecções por microrganismo foi de 29,1% para Escherichia coli e Klebsiella spp., 12,5% para Pseudomonas aeruginosa, 8,3% para Enterobacter spp. e 4,2% para Acinetobacter calcoaceticus, Proteus mirabilis, Proteus penneri, Staphylococcus epidermidis e Staphylococcus haemolyticus.

Em relação à resistência das enterobactérias isoladas frente antimicrobianos, observou-se que 62,5% dos isolados de Escherichia coli apresentaram-se resistentes a Ampicilina e Sulfametoxazol/Trimetoprim; Klebsiella spp., em 100% dos casos, foi resistente a Sulfametoxazol /Trimetoprim e Ampicilina e em 3 amostras (42,8%) mostraram-se produtoras de ESBL. O microrganismo que se mostrou resistente à maioria dos antimicrobianos testados foi Enterobacter spp., apresentando resistência em 100% dos casos a Ampicilina, Cefalotina, Cefotaxima, Ceftazidima, Cefuroxima. Gentamicina, Sulfametoxazol/Trimetoprim е Nitrofurantoína, sendo 1 isolado (50%) produtor de ESBL. Proteus mirabilis, embora tenha sido isolado em uma única amostra, também mostrou-se produtor de ESBL, sendo resistente a Ampicilina, Cefalotina, Cefepima, Cefotaxima, Ceftazidima, Cefuroxima, Gentamicina, Nitrofurantoína e Sulfametoxazol/Trimetoprim (Tabela 10).

Dentre os Gram-negativos não fermentadores, *Acinetobacter calcoaceticus* foi o microrganismo que apresentou maior resistência, sendo sensível apenas ao Aztreonam e Polimixina B. *Pseudomonas aeruginosa*, isolada em 3 amostras,

mostrou-se resistente em 100% dos casos a Aztreonam, Carbenicilina, Sulfametoxazol/Trimetoprim e Tetraciclina (Tabela 10).

Quanto ao perfil de sensibilidade das bactérias Gram positivas isoladas aos antimicrobianos testados, *Staphylococcus epidermidis* foi sensível a Nitrofurantoína, Tetraciclina e Vancomicina e *Staphylococcus haemolyticus* apenas a Nitrofurantoína e Vancomicina (Tabela 10).

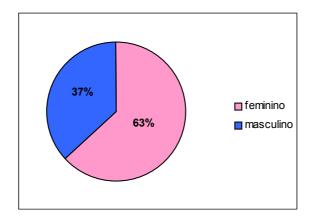


Figura 1- Distribuição percentual das infecções urinárias de origem comunitária, segundo o sexo de pacientes do Hospital Universitário "Dr. Domingos Leonardo Cerávolo" de Presidente Prudente – SP. Outubro a dezembro de 2003

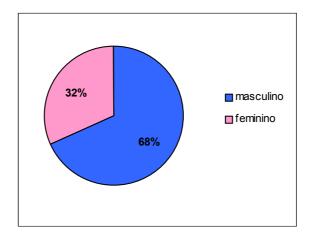


Figura 2- Distribuição percentual das infecções urinárias de origem hospitalar, segundo o sexo de pacientes do Hospital Universitário "Dr. Domingos Leonardo Cerávolo" de Presidente Prudente – SP. Outubro a dezembro de 2003

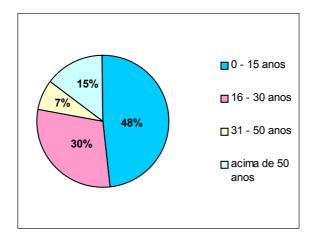


Figura 3- Distribuição percentual das infecções urinárias de origem comunitária, segundo a faixa etária de pacientes do Hospital Universitário "Dr. Domingos Leonardo Cerávolo" de Presidente Prudente – SP. Outubro a dezembro de 2003

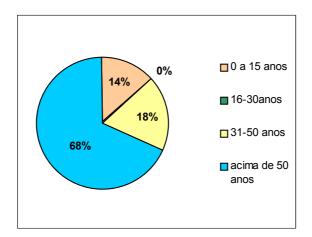


Figura 4- Distribuição percentual das infecções urinárias de origem hospitalar, segundo a faixa etária de pacientes do Hospital Universitário "Dr. Domingos Leonardo Cerávolo" de Presidente Prudente – SP. Outubro a dezembro de 2003

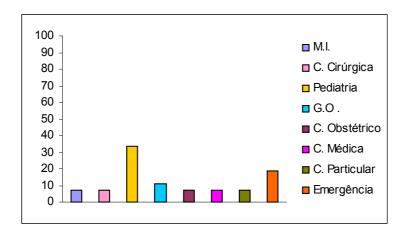


Figura 5- Distribuição percentual das infecções urinárias de origem comunitária, segundo as unidades de internação do Hospital Universitário "Dr. Domingos Leonardo Cerávolo" de Presidente Prudente – SP. Outubro a dezembro de 2003

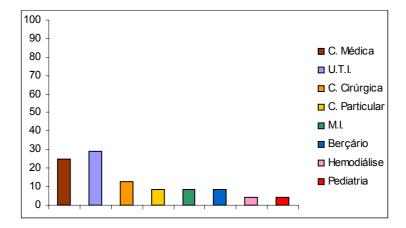


Figura 6- Distribuição percentual das infecções urinárias de origem hospitalar, segundo as unidades de internação do Hospital Universitário "Dr. Domingos Leonardo Cerávolo" de Presidente Prudente – SP. Outubro a dezembro de 2003

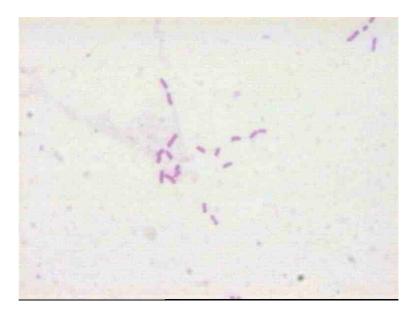


Figura 7- Fotomicrografia de urina pura corada pelo método de Gram de paciente portador de infecção urinária por *Escherichia coli* sem piúria (x 1000)

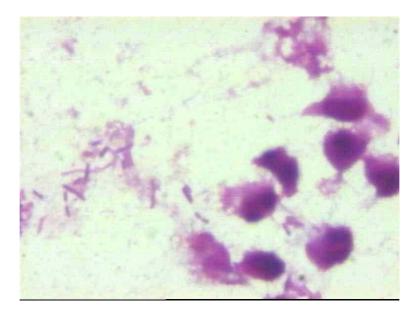


Figura 8- Fotomicrografia de urina pura corada pelo método de Gram de paciente portador de infecção urinária por *Escherichia coli* com piúria (x 1000)

Tabela 4- Distribuição das infecções urinárias, segundo os agentes etiológicos em amostras de urina de pacientes do Hospital Universitário "Dr. Domingos Leonardo Cerávolo" de Presidente Prudente – SP. Outubro a dezembro de 2003

|                              | IT          | U          |
|------------------------------|-------------|------------|
| Agente etiológico            | comunitária | hospitalar |
|                              | N° (%)      | N° (%)     |
| Escherichia coli             | 20 (74,1)   | 7 (29,1)   |
| Klebsiella spp.              | 2 (7,4)     | 7 (29,1)   |
| Enterobacter spp.            | 2 (7,4)     | 2 (8,3)    |
| Pantoea agglomerans          | 1 (3,7)     | 0 (0)      |
| Staphylococcus saprophyticus | 1 (3,7)     | 0 (0)      |
| Proteus mirabilis            | 1 (3,7)     | 1 (4,2)    |
| Proteus penneri              | 0 (0)       | 1 (4,2)    |
| Acinetobacter calcoaceticus  | 0 (0)       | 1 (4,2)    |
| Pseudomonas aeruginosa       | 0 (0)       | 3 (12,5)   |
| Staphylococcus epidermidis   | 0 (0)       | 1 (4,2)    |
| Staphylococcus haemolyticus  | 0 (0)       | 1 (4,2)    |

Tabela 5- Relação entre unidades formadoras de colônias por mL de urina (UFC/mL) e sonda vesical de demora em amostras de urina de pacientes do Hospital Universitário "Dr. Domingos Leonardo Cerávolo" de Presidente Prudente – SP, com infecção do trato urinário de origem comunitária. Outubro a dezembro de 2003.

| UFC/mL                            | Sonda Vesic | al de Demora | Total     |
|-----------------------------------|-------------|--------------|-----------|
| OFC/IIIL                          | Presença    | Ausência     | N° (%)    |
| ≥ 10 <sup>5</sup>                 | 01          | 25           | 26 (96,3) |
| 10 <sup>3</sup> - 10 <sup>5</sup> | 01          | 0            | 01 (3,7)  |
| Total                             | 02          | 25           | 27 (100)  |

Tabela 6- Relação entre piúria e sonda vesical de demora em amostras de urina de pacientes do Hospital Universitário "Dr. Domingos Leonardo Cerávolo" de Presidente Prudente – SP, com infecção do trato urinário de origem comunitária. Outubro a dezembro de 2003.

| Didata   | Sonda Vesica | al de Demora | Takal             |
|----------|--------------|--------------|-------------------|
| Piúria   | Presença     | Ausência     | - Total<br>N° (%) |
| Presente | 02           | 06           | 08 (29,6)         |
| Ausente  | 0            | 19           | 19 (70,4)         |
| Total    | 02           | 25           | 27 (100)          |

Tabela 7- Relação entre unidades formadoras de colônias por mL de urina (UFC/mL) e sonda vesical de demora em amostras de urina de pacientes do Hospital Universitário "Dr. Domingos Leonardo Cerávolo" de Presidente Prudente – SP, com infecção do trato urinário de origem hospitalar. Outubro a dezembro de 2003.

| LIFO                              | Sonda Vesic | Takal    |                   |
|-----------------------------------|-------------|----------|-------------------|
| UFC/mL                            | Presença    | Ausência | _ Total<br>N° (%) |
| ≥ 10 <sup>5</sup>                 | 15          | 07       | 22 (91,7)         |
| 10 <sup>3</sup> - 10 <sup>5</sup> | 02          | 0        | 02 (8,3)          |
| Total                             | 17          | 07       | 24 (100)          |

Tabela 8- Relação entre piúria e sonda vesical de demora em amostras de urina de pacientes do Hospital Universitário "Dr. Domingos Leonardo Cerávolo" de Presidente Prudente – SP, com infecção do trato urinário de origem hospitalar. Outubro a dezembro de 2003.

|          | Sonda Vesic | al de Demora |                   |
|----------|-------------|--------------|-------------------|
| Piúria   | Presença    | Ausência     | - Total<br>N° (%) |
| Presente | 02          | 02           | 04 (16,7)         |
| Ausente  | 15          | 05           | 20 (83,3)         |
| Total    | 17          | 07           | 24 (100)          |

Tabela 9: Percentual de sensibilidade aos antimicrobianos dos microrganismos envolvidos nas infecções urinárias de origem comunitária de pacientes internados no Hospital Universitário "Dr. Domingos Leonardo Cerávolo" de Presidente Prudente – SP. Outubro a dezembro de 2003

|                   | Antimicrobianos |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-------------------|-----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Microrganismos    | AMI             | AMC | AMP | ATM | CAR | CAZ | CFL | CIP | CPM | CRX | CTX | GEN | IPM | NIT | NOR | OXA | PEN | POL | RF  | SXT | TT  | VC  |
| Escherichia       | -               | 100 | 45  | 100 | -   | 100 | 35  | 95  | 100 | 95  | 100 | 100 | 100 | 100 | 95  | -   | -   | -   | -   | 60  | -   | -   |
| coli              |                 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Enterobacter spp. | -               | 0   | 0   | 100 | -   | 100 | 0   | 100 | 100 | 0   | 100 | 100 | 100 | 50  | 100 | -   | -   | -   | -   | 100 | -   | -   |
| Klebsiella spp.   | -               | 100 | 0   | 100 | -   | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 50  | 100 | -   | -   | -   | -   | 100 | -   | -   |
| P. agglomerans    | -               | 0   | 0   | 0   | -   | 0   | 0   | 0   | 100 | 0   | 0   | 0   | 100 | 100 | 0   | -   | -   | -   | -   | 0   | -   | -   |
| Proteus           | -               | 100 | 100 | 100 | -   | 100 | 0   | 0   | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 0   | 0   | -   | -   | -   | -   | 0   | -   | -   |
| mirabilis         |                 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| S .saprophyticus  | 100             | 100 | -   | -   | -   | -   | 0   | 100 | -   | -   | -   | 100 | 0   | 0   | 100 | 0   | 0   | -   | 100 | 100 | 100 | 100 |

|                        |     |      |      |      |     |      |      |      |      | Anti | imicrol | oianos |     |      |      |     |     |     |    |      |     |     |
|------------------------|-----|------|------|------|-----|------|------|------|------|------|---------|--------|-----|------|------|-----|-----|-----|----|------|-----|-----|
| Microrganismos         | AMI | AMC  | AMP  | ATM  | CAR | CAZ  | CFL  | CIP  | CPM  | CRX  | CTX     | GEN    | IPM | NIT  | NOR  | OXA | PEN | POL | RF | SXT  | TT  | VC  |
| Escherichia            | -   | 100  | 37,5 | 100  | -   | 100  | 62,5 | 87,5 | 100  | 100  | 100     | 100    | 100 | 100  | 87,5 | -   | -   | -   | -  | 37,5 | -   | -   |
| coli                   |     |      |      |      |     |      |      |      |      |      |         |        |     |      |      |     |     |     |    |      |     |     |
| Enterobacter spp.      | -   | 33,3 | 0    | 33,3 | -   | 0    | 0    | 33,3 | 33,3 | 0    | 0       | 0      | 100 | 0    | 33,3 | -   | -   | -   | -  | 0    | -   | -   |
| <i>Klebsiella</i> spp. | -   | 71,5 | 0    | 57,2 | -   | 57,2 | 14,4 | 14,4 | 71,5 | 42,9 | 57,2    | 28,6   | 100 | 57,2 | 14,4 | -   | -   | -   | -  | 0    | -   | -   |
| P. aeruginosa          | 100 | -    | -    | 0    | 0   | 33,3 | -    | 100  | 100  | -    | -       | 100    | 100 | -    | 100  | -   | -   | 100 | -  | 0    | 0   | -   |
| <b>A.</b>              | 0   | -    | -    | 100  | 0   | 0    | -    | 0    | 0    | -    | -       | 0      | 0   | -    | 0    | -   | -   | 100 | -  | 0    | 0   | -   |
| calcoaceticus          |     |      |      |      |     |      |      |      |      |      |         |        |     |      |      |     |     |     |    |      |     |     |
| P. penneri             | -   | 100  | 0    | 100  | -   | 100  | 0    | 100  | 100  | 0    | 100     | 100    | 100 | 0    | 100  | -   | -   | -   | -  | 100  | -   | -   |
| P. mirabilis           | -   | 100  | 0    | 100  | -   | 0    | 0    | 100  | 0    | 0    | 0       | 0      | 100 | 0    | 100  | -   | -   | -   | -  | 0    | -   | -   |
| S.                     | 0   | 0    | -    | -    | -   | -    | 0    | 0    | -    | -    | -       | 0      | 0   | 100  | 0    | 0   | 0   | -   | 0  | 0    | 100 | 100 |
| epidermidis            |     |      |      |      |     |      |      |      |      |      |         |        |     |      |      |     |     |     |    |      |     |     |
| S.                     | 0   | 0    | -    | -    | -   | -    | 0    | 0    | -    | -    | -       | 0      | 0   | 100  | 0    | 0   | 0   | -   | 0  | 0    | 0   | 100 |
| haemolyticus           |     |      |      |      |     |      |      |      |      |      |         |        |     |      |      |     |     |     |    |      |     |     |

Tabela 11- Risco relativo para infecções urinárias em pacientes com sonda vesical de demora. Presidente Prudente – SP. Outubro a dezembro de 2003.

| Sonda vesical de demora | l   | ги  | Total |
|-------------------------|-----|-----|-------|
| <del>-</del>            | Sim | Não |       |
| Presença                | 16  | 46  | 62    |
| Ausência                | 6   | 174 | 180   |
| Total                   | 22  | 220 | 242   |

RR = 7,74 (3,17 < RR < 18,91)

### 5- DISCUSSÃO

As infecções nosocomiais são causas importantes de morbimortalidade. Dentre elas, a infecção do trato urinário (ITU) destaca-se como a principal, sendo responsável por cerca de 25 a 45% dos casos de infecções de origem hospitalar (ROSA et al., 1998).

O trato urinário normal é estéril, com exceção da porção distal da uretra (MOORE et al., 2002). A contaminação por via ascendente do aparelho urinário ocorre, geralmente, por agentes microbianos da microbiota intestinal, constituindo o patogênico mecanismo mais frequente de infecção urinária (KOCH ZUCCOLOTTO, 2003), devido a capacidade de aderência às células vaginais e uretrais, contribuindo para a patogenia da infecção ascendente (CAMARGO et al., 2001). Bactérias Gram-negativas são responsáveis por cerca de 80% das infecções urinárias de origem hospitalar, sendo Escherichia coli o agente mais comum. Em unidades especializadas, tais como Unidade de Terapia Intensiva (UTI), microrganismos como Proteus spp., Klebsiella spp., Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter spp., Serratia marcescens e Candida spp. são responsáveis por cerca de 10% das ITUs (KALSI et al., 2003), causando infecções oportunistas em pacientes cujas defesas estão comprometidas por razões intrínsecas e extrínsecas (MENEZES e SILVA, 1999).

As condições predisponentes para o surgimento de infecções graves por microrganismos oportunistas nas UTIs são devido à invasão das barreiras naturais do paciente por meio de uso de sondas e cateteres, além da pressão seletiva exercida pelo uso constante de antimicrobianos necessários ao tratamento de infecções (MOTTI e AMATO NETO, 1992).

O fator de risco mais importante que predispõe às infecções urinárias é o cateter vesical de demora. Outros fatores incluem sexo feminino, confinamento ao leito e duração de cateterização (ROSA et al., 1998). A colonização vaginal e a curta extensão da uretra feminina justificam a suscetibilidade das mulheres à infecção urinária, sendo de fundamental importância a presença de lactobacilos atuando como mecanismo de defesa contra a colonização vaginal por enterobactérias, e conseqüentemente, ocorrência de infecções urinárias (FERNANDES e RIBEIRO FILHO, 2000).

No presente estudo, *Escherichia coli* foi o agente mais comum nas ITUs comunitárias (74,1%). Nas ITUs de origem hospitalar, *Escherichia coli* (29,1%) e *Klebsiella* spp. (29,1%) foram os patógenos mais envolvidos, seguidos por *Pseudomonas aeruginosa* (12,5%) e *Enterobacter* spp. (8,3%) (Tabela 4). Vale ressaltar que esses dados estão de acordo com a literatura, que apontam *Escherichia coli* como o principal isolado em tais infecções, porém, nas bacteriúrias hospitalares, patógenos como *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Providencia stuartii* e *Morganella morganii* também se destacam (GAGLIARDI et al., 2000).

Escherichia coli é considerado o principal agente das infecções do trato urinário por ser capaz de invadir e de se replicar nas células uroepiteliais, sendo que a presença de adesinas constitui um dos principais fatores de virulência da Escherichia coli uropatogênica. Essas adesinas facilitam a adesão e invasão bacteriana nas células do trato urinário (CAMPOS e ORDOÑEZ, 2005). Klebsiella spp. é um patógeno oportunista que causa infecções em indivíduos imunocomprometidos, sendo o trato urinário o sítio mais comum de tais infecções (PODSCHUN e ULLMANN, 1998).

Escherichia coli também foi o agente etiológico mais freqüente em ITUs de origem hospitalar (32,4%), em estudo realizado por Leblebicioglu e Esen (2003) em hospitais da Turquia, seguido por *Klebsiella* spp. (17%), *Candida* spp. (12,8%) e *Pseudomonas aeruginosa* (11,7%).

Em estudo realizado em doze hospitais brasileiros, num período de três anos, Sader et al. (2001) demonstraram como principais patógenos envolvidos em ITUs de origem hospitalar *Escherichia coli* (47,6%), *Pseudomonas aeruginosa* (12,6%), *Klebsiella* spp. (9,8%) e *Enterobacter* spp. (5,8%). Andreu et al. (2005), em estudo multicêntrico realizado na Espanha, relataram que *Escherichia coli* também foi o principal uropatógeno isolado em infecções urinárias adquiridas na comunidade (73%), seguido por *Proteus* spp. (7,4%), *Klebsiella* spp. (6,6%) e *Enterococcus* spp. (4,8%).

Infecções do trato urinário de origem comunitária tendo como etiologia Enterococcus spp., Escherichia coli e Candida spp. foram relatadas por Bochicchio et al. (2003) em estudo realizado com pacientes admitidos em Unidade de Politraumatizados, sendo que as de origem hospitalar tiveram como agente etiológico mais envolvido Escherichia coli, seguido por Enterococcus spp., Klebsiella spp., Enterobacter spp., Candida spp. e Proteus spp.

Em nosso estudo, os pacientes que fizeram uso de cateter vesical de demora apresentaram um risco relativo para aquisição de ITU de 7,74 (Tabela 11). De acordo com dados encontrados na literatura, é bem conhecido que o uso de cateter vesical de demora constitui-se em principal fator de risco para aquisição de infecção urinária, sendo a duração da cateterização relevante para ocorrência de tal infecção. Entre pacientes não bacteriúricos à internação, 10 a 20% irão apresentar ITU após

cateterização, tendo um risco aumentado em 3 a 10% para cada dia de permanência do cateter com sistemas fechados de drenagem (GAGLIARDI et al., 2000).

Considerando pacientes com bacteriúria relacionada ao cateter, nosso estudo revelou ser *Klebsiella* spp. o agente mais freqüente (29,4%), seguido por *Escherichia coli* (17,6%) e *Pseudomonas aeruginosa* (17,6%).

Escherichia coli (39%) e Pseudomonas aeruginosa (22%) foram os agentes etiológicos isolados por Leone et al. (2003) em estudo prospectivo de pacientes que usavam cateter por mais de 48 horas.

Em relação à unidade de internação, nosso estudo apontou que o maior número de episódios de ITU ocorreu na Unidade de Terapia Intensiva (Figura 6), com 42,8% das ITUs sendo causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, fato este compatível com dados encontrados na literatura que apontam esse microrganismo como agente etiológico importante de ITUs em pacientes internados em unidades especializadas (KALSI et al., 2003). *Pseudomonas aeruginosa* é responsável por infecções oportunistas em pacientes com defesas comprometidas e que estão fazendo uso de antimicrobianos de amplo espectro, alterando a microbiota normal permitindo que esse microrganismo torne-se cada vez mais resistente (BROOKS et al., 2000).

Em estudo prospectivo realizado por Merle et al. (2002), avaliando a incidência de ITUs de origem hospitalar em pacientes internados em um Serviço de Urologia, observou-se que, dentre os microrganismos isolados, 23,9% foram Pseudomonas aeruginosa, 20,4% Enterococcus spp., 13,4% Escherichia coli e 11,1% Staphylococcus aureus.

Em relação ao sexo, nosso estudo demonstrou que 63% das ITUs comunitárias acometeram pacientes do sexo feminino, com maior freqüência em

pacientes com idade entre 0 e 15 anos (48%) (Figuras 1 e 3). Entretanto, 68% das ITUs de origem hospitalar ocorreram em pacientes do sexo masculino com idade acima de 50 anos de idade (68%) (Figuras 2 e 4). Dentre os pacientes cateterizados, 62,5% eram do sexo masculino. De acordo com a literatura, pacientes idosos são mais suscetíveis às infecções por serem mais passíveis de uso de cateteres, anormalidades anatômicas ou funcionais, ou outras comorbidades que resultam em aumento da incidência de ITU nosocomial (KALSI et al., 2003). A prevalência de ITUs aumenta em homens com idade acima de 50 anos, provavelmente devido a hipertrofia da próstata e instrumentação do trato urinário inferior (BASS et al., 2003).

Em estudo descritivo, realizado com pacientes internados na Clínica Cirúrgica de um Hospital Universitário, Rosa et al. (1998) também relataram maior incidência das ITUs no sexo masculino (68,8%), bem como a maior parte do total de cateterizados (65,8%), sendo a média de idade dos pacientes com infecção de 63 anos.

Um fator de risco significante para aquisição de infecções urinárias, segundo estudo realizado por Leone et al. (2003), foi o sexo feminino, provavelmente devido ao acesso de microrganismos da microbiota perineal para a bexiga relacionado à curta extensão da uretra feminina. Bochicchio et al. (2003) também reportaram que a prevalência das ITUs foi maior em pacientes do sexo feminino, tanto em infecções comunitárias como de origem hospitalar.

Quanto ao risco de ITU relacionada ao cateter observado em pacientes internados em um Serviço de Urologia, Merle et al. (2002) verificaram que este foi menor em pacientes do sexo masculino e que pacientes cateterizados com infecção eram significantemente mais velhos que os cateterizados sem infecção.

No presente estudo, bacteriúria assintomática em pacientes cateterizados ocorreu em aproximadamente 94% dos casos, acometendo em sua maioria, pacientes do sexo masculino.

Em recente revisão, Foxman (2003) relata que cerca de 90% das infecções do trato urinário relacionadas ao cateter são assintomáticas e que o risco de ITU é proporcional ao tempo de duração da cateterização. Pacientes idosos são mais suscetíveis para desenvolver ITU, sendo a bacteriúria assintomática mais freqüente em mulheres. Bacteriúria assintomática representa colonização com microrganismos de baixa virulência e a exposição a antibióticos pode erradicar esses microrganismos, selecionando patógenos resistentes (HOCHREITER e BUSHMAN, 1999), fato este que justifica o não tratamento de bacteriúria assintomática em pacientes cateterizados, onde a remoção do cateter é a melhor medida (HEILBERG e SCHOR, 2003), pois algumas bactérias em trato urinário cateterizado podem crescer na superfície do cateter, ou seja, crescimento em biofilme, que protege as bactérias das defesas do hospedeiro e da quimioterapia para combater a infecção (BASS et al., 2003).

Há muitos anos, vem se discutindo a utilização exagerada e sem critérios de antimicrobianos dentro e fora do ambiente hospitalar. Nos receituários médicos os antimicrobianos estão entre os medicamentos mais prescritos, aumentando significativamente os custos. O uso excessivo de antimicrobianos afeta não somente os pacientes que estão utilizando os mesmos, mas também o ambiente microbiológico, havendo uma relação entre a emergência de resistência das bactérias e o uso de antimicrobianos. O aumento da resistência dos microrganismos aos antimicrobianos e a maior prevalência dessas cepas no ambiente hospitalar resultam em prolongamento na permanência dos pacientes internados, maior

consumo de antimicrobianos, aumento na morbimortalidade e custos assistenciais. A presença de um número cada vez maior de pacientes imunodeprimidos, o uso de novos procedimentos invasivos, o reconhecimento de novos organismos responsáveis por infecção são algumas das razões para que microrganismos multirresistentes se tornem cada vez mais importantes (RIBEIRO FILHO e SCURACCHIO, 2000).

No presente estudo, conforme demonstrado na Tabela 10, as cepas de *Escherichia coli* apresentaram índices elevados de resistência a Ampicilina e Sulfametoxazol/Trimetoprim (62,5%). Estudos mostram que o aumento da resistência de *Escherichia coli* ao Sulfametoxazol/Trimetoprim é devido ao uso atual ou recente desse antimicrobiano, de algum outro antimicrobiano, diabetes ou recente hospitalização (RONALD, 2003). Em recente revisão, Bass et al. (2003) relataram que Ampicilina e Sulfametoxazol/Trimetoprim são os antimicrobianos de escolha no tratamento de ITUs não complicadas, desde que a resistência não seja superior a 20%.

Resultados apresentados por Leblebicioglu e Esen (2003) indicaram resistência de 24,6% às cefalosporinas de amplo espectro, observação que difere do nosso estudo, onde as cepas de *Escherichia coli* foram 100% sensíveis a esses antimicrobianos. Entretanto, resultados obtidos por Sotto et al. (2001) apontaram índice de resistência ao Sulfametoxazol/Trimetoprim inferior ao encontrado em nosso estudo (26,9%) (Tabela 10).

Nesse estudo, *Klebsiella* spp. apresentou resistência elevada aos antimicrobianos testados, sendo 85,6% das cepas resitentes às fluoroquinolonas (Tabela 10), o que difere do estudo de Leblebicioglu e Esen (2003) onde a resistência observada a esses antimicrobianos foi bem menor (40,6%).

Cepas de *Pseudomonas aeruginosa*, no presente estudo, apresentaram bons índices de sensibilidade (Tabela 10) quando comparados aos resultados obtidos por Sader et al. (2001), onde houve uma tendência de níveis elevados de resistência para esse patógeno em relação aos antimicrobianos, apresentando sensibilidade em 39% dos casos à Amicacina, 32,2% à Ciprofloxacina, 44,1% a Cefepima e Ceftazidima, 25,4% à Gentamicina, e 54,2% de sensibilidade ao Imipenem.

Apesar dos testes de sensibilidade aos antimicrobianos não terem especificidade para rastrear similaridade entre as cepas isoladas, observou-se neste estudo que as cepas de *Escherichia coli* de origem hospitalar, bem como as de *Klebsiella* spp. e *Pseudomonas aeruginosa*, por terem apresentado perfís diferentes de sensibilidade, provavelmente não sejam provenientes de origem ambiental ou cruzada.

Em relação às ITUs comunitárias, este estudo demonstrou que cepas de *Escherichia coli* apresentaram sensibilidade de 100% para Nitrofurantoína, 100% para Amoxicilina/Ácido Clavulânico, e 95% para Norfloxacina e Ciprofloxacina (Tabela 9). Esses dados estão de acordo com os resultados apresentados por Andreu et al. (2005) e Alós et al. (2005) em estudos recentes. Entretanto, esses autores observaram que a resistência às fluoroquinolonas foi significantemente maior em homens e com idade avançada, o que difere do presente estudo, onde os pacientes eram na sua maioria, do sexo feminino e com idade entre 0-15 anos (Figuras 1 e 3).

O fenômeno da resistência bacteriana é bem conhecido nos ambientes hospitalares. Os microrganismos responsáveis por infecções comunitárias estão demonstrando crescentes níveis de resistência (BERQUÓ et al., 2004), sendo que nos Estados Unidos, nas últimas décadas, vem se observando um aumento de

resistência de *Escherichia coli* ao Sulfametoxazol/Trimetoprim, à Cefalotina e à Ampicilina (RONALD, 2003).

É importante destacar a obrigatoriedade de uma Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) e de um Programa de Controle de Infecção Hospitalar (PCIH) como um aspecto positivo, visando reduzir ao máximo a incidência e gravidade das infecções hospitalares, pois estas, além de prolongar o período de internação e aumentar os custos decorrentes para a instituição e para os próprios pacientes, constituem uma ameaça da disseminação de bactérias multirresistentes (ANVISA, 2004).

A CCIH é o órgão de assessoria à autoridade máxima da instituição e de execução das ações de controle de infecção hospitalar, devendo ser composta por profissionais da área da saúde, de nível superior, os consultores e executores. Os membros consultores são representantes do Serviço Médico, Serviço de Enfermagem, Serviço de Farmácia, Laboratório de Microbiologia e Administração. Os membros executores representam o Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH), sendo encarregados da execução das ações programadas de controle de infecção hospitalar. Um dos membros executores deve ser, preferencialmente, um enfermeiro (BRASIL, 1998).

O Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital Universitário é composto por dois médicos infectologistas e um enfermeiro, membros executores, e a CCIH é formada também de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde (BRASIL, 1998).

A emergência de cepas resistentes é um importante problema terapêutico, sendo influenciada pelo uso excessivo ou impróprio de antimicrobianos, particularmente os de amplo espectro (SOTTO et al., 2001). Na tentativa de

minimizar a gravidade desse problema vários setores, incluindo o Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH), o Laboratório de Microbiologia, a Farmácia Hospitalar e a equipe de atendimento à saúde, devem estar envolvidos para racionalizar o uso de antimicrobianos. Cabe a esses setores padronizar o uso desses medicamentos; divulgar o perfil de sensibilidade dos microrganismos isolados na instituição e analisar as possíveis mudanças na sensibilidade dos mesmos, bem como o aparecimento de microrganismos multirresistentes; promover o rodízio dos antimicrobianos, mantendo poucas drogas de cada grupo disponíveis, com vantagens na prescrição, na compra e no desenvolvimento de resistência, fazendo com que as outras drogas sejam utilizadas somente após a cultura, identificação do microrganismo e confirmação do perfil de sensibilidade. A farmácia hospitalar deve revisar periodicamente o uso de antimicrobianos, selecionando aqueles para uso restrito que necessitam de aprovação pelo Serviço de Doenças Infecciosas (RIBEIRO FILHO e SCURACCHIO, 2000).

Atualmente no Brasil, 76,1% dos hospitais da rede pública e privada possuem Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) formalmente nomeada e apenas 3% delas não realizam vigilância epidemiológica das infecções, o que dificulta a investigação dos casos e adoção de medidas corretivas. Dentre os que investigam os casos de infecção, 81,3% utilizam busca ativa dos casos como método de escolha, processo recomendado pelo Ministério da Saúde (ANVISA, 2004).

Dentre as infecções hospitalares no Hospital Universitário estudado, as ITUs estão em 4º lugar. Esses dados estão de acordo com os resultados obtidos no primeiro estudo multicêntrico realizado em hospitais brasileiros, onde as ITUs de origem hospitalar apareceram em 5º lugar (PRADE et al., 1995). Sader et al. (2001),

em estudo realizado em hospitais brasileiros, no período de janeiro de 1997 a dezembro de 1999, reportaram ser a infecção do trato urinário a terceira causa de infecção nosocomial.

Em estudo realizado com pacientes idosos internados em um Hospital Universitário, Villas Bôas e Ruiz (2004) apontaram como topografias mais prevalentes de infecções nosocomiais, as infecções respiratórias (27,6%), as infecções urinárias (26,4%) e do sítio cirúrgico (23,4%).

Durante o período estudado, no Hospital Universitário, a taxa geral de infecção hospitalar e a taxa geral de pacientes com infecção hospitalar, foram respectivamente, 3,14% e 2,33%. Nosso estudo demonstrou que a taxa de ITU de origem hospitalar foi de 0,66%.

Estudos realizados para avaliar a prevalência das infecções hospitalares, na sua maioria em países desenvolvidos, revelam que a prevalência média dessas infecções é de 10% (PRADE et al., 1995).

Propostas vêm sendo feitas com intuito de evitar a ocorrência de ITU de origem hospitalar ou pelo menos reduzir sua incidência, uma vez que esta constitui um dos principais tipos de infecção nosocomial. É de fundamental importância a conscientização dos profissionais da área da saúde quanto à necessidade das boas práticas hospitalares, principalmente com relação à utilização de sonda vesical de demora e sonda de alívio, visto que esses dispositivos constituem um dos principais fatores de risco para aquisição dessa infecção.

O Hospital Universitário estudado tem padronizado, como protocolo técnicooperacional na sondagem vesical de demora, o uso de sistema fechado de drenagem e de campo fenestrado no momento da passagem da sonda, dentre outros recursos que permitem a manutenção de um ambiente biologicamente seguro.

Sendo assim, é de fundamental importância a participação de todos os profissionais da área da saúde na adoção de medidas preventivas com relação às infecções urinárias de origem hospitalar, bem como em campanhas que estejam sempre voltadas para o uso racional de cateter vesical de demora ou, pelo menos, redução do tempo de sua utilização, além dos cuidados técnicos com o cateter, visto que esse dispositivo constitui o principal fator de risco para ocorrência dessas infecções. Cabe ressaltar a importância das medidas de controle ao uso indiscriminado de antimicrobianos que vem apontando um cenário sombrio na próxima década.

## 6- CONCLUSÕES

- As infecções do trato urinário apresentaram-se mais freqüentes no sexo feminino quando de origem comunitária e no sexo masculino quando de origem hospitalar, sendo que as comunitárias incidiram em maior freqüência em pacientes na faixa etária de 0-15 anos e as hospitalares naqueles acima de 50 anos.
- Escherichia coli é o principal patógeno isolado em bacteriúrias tanto de infecções comunitárias como de origem hospitalar.
- As ITUs de origem hospitalar ocorreram, em sua maioria, em pacientes que faziam uso de cateter vesical de demora, o que nos faz acreditar que esse dispositivo invasivo constitui-se em principal fator de risco para aquisição dessa infecção.
- Em pacientes com cateter vesical de demora o agente etiológico de maior envolvimento foi Klebsiella spp.
- Considerando a importância dos mecanismos invasivos e o envolvimento dos
  agentes etiológicos nas infecções de cada instituição, este estudo revelou ser a
  Unidade de Terapia Intensiva a clínica com maior número de episódios de ITU de
  origem hospitalar, na maioria dos casos, assintomáticas, sendo *Pseudomonas*aeruginosa o microrganismo mais envolvido nesta unidade.
- As ITUs comunitárias apresentaram-se também assintomáticas, na maioria dos casos, provavelmente por terem ocorrido, com maior freqüência, em pacientes pediátricos.
- Dentre as ITUs comunitárias, os episódios sintomáticos foram causados, em sua maioria, por *Escherichia coli*, enquanto nas bacteriúrias de origem hospitalar o agente etiológico mais envolvido foi *Klebsiella* spp.

Escherichia coli apresentou níveis de resistência elevados ao Sulfametoxazol/Trimetoprim e à Ampicilina, sendo o uso desses antimicrobianos não recomendado para ITUs nessa instituição, uma vez que esse foi o principal agente envolvido nos episódios de infecções urinárias.

## 7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS\*

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. Anvisa intensifica controle de infecção em serviços de saúde. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v.38, p.475-478, 2004.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. Disponível em: <a href="http://www.anvisa.gov.br">http://www.anvisa.gov.br</a>>. Acesso em: 06 mai.2005.

ALÓS, J.I.; SERRANO, M.G.; GÓMEZ-GARCÉS, J.L.; PERIANES, J. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in relation to demographic and clinical data. **Clinical Microbiology and Infection**, Oxford, v.11, p.199-203, 2005.

ANDREU, A.; ALÓS, J.I.; GOBERNADO, M.; MARCO, F.; de la ROSA, M.; GARCIA-RODRIGUES, J.A. Etiología y sensibilidad a los antimicrobianos de los uropatógenos causantes de la infección urinaria baja adquirida em la comunidad. Estudio nacional multicéntrico. **Enfermedades Infecciosad y Microbiologia Clinica**, Barcelona, v.23, p.4-9, 2005.

BASS, P.F.; JARVIS, J.A.W.; MITCHELL, C.K. Urinary tract infections. **Primary Care Clinics Office Practice**, Philadelphia, v.30, p.41-61, 2003.

BERQUÓ, L.S.; BARROS, A.J.D.; LIMA, R.C.; BERTOLDI, A.D. Utilização de antimicrobianos em uma população urbana. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v.38, p.239-246, 2004.

BOCHICCHIO, G.V.; JOSHI, M.; SHIH, D.; BOCHICCHIO, K.; TRACY, K.; SCALEA, T.M. Reclassification of urinary tract infections in critically ill trauma patients: a time-dependent analysis. **Surgical Infections**, Larchmont, v.4, p.379-385, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n. 2.626/MS/GM, de 12 de maio de 1998.

BROOKS, G.F.; BUTEL, J.S.; MORSE, S.A. *Pseudomonas, Acinetobacter* e Bactérias Gram-negativas incomuns. In: \_\_\_\_\_ (Eds). **Microbiologia Médica**. 21ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2000. p.185-189.

CAMARGO, I.L.B.; MASCHIETO, A.; SALVINO, C.; DARINI, A.L.C. Diagnóstico bacteriológico das infecções do trato urinário – uma revisão técnica. **Medicina**, Ribeirão Preto, v.34, p.70-78, 2001.

CAMPOS, L.C.; ORDOÑEZ, J.G. *Escherichia coli* uropatogênica (UPEC). In: TRABULSI, L.R.; ALTERTHUM, F. **Microbiologia**. 4ed. São Paulo: Atheneu, 2005. p.303-309.

CARDO, D.M. Modelos de vigilância epidemiológica. In: RODRIGUES, E.A.C.; MENDONÇA, J.S.; AMARANTE, J.M.B. (Eds). **Infecções hospitalares**: prevenção e controle. São Paulo: Sarvier, 1997. p.69-75.

EMERY, C.L.; WEYMOUTH, L.A. Detection and clinical significance of extended-spectrum β-lactamases in a tertiary-care medical center. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v.35, p.2061-2067, 1997.

EMORI, T.G.; GAYNES, R.P. An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, v.6, p.428-442, 1993.

FERNANDES, A.T.; RIBEIRO FILHO, N. Desequilíbrio ecológico na interação do homem com sua microbiota. In: FERNANDES, A.T.; FERNANDES, M.O.V.; RIBEIRO FILHO, N. Infecção Hospitalar e suas Interfaces na Área da Saúde. São Paulo: Atheneu, 2000. v.1, p.163-214.

FOXMAN, B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity and economic costs. **Disease a Month Series**, Chicago, v.49, p.53-70, 2003.

GAGLIARDI, E.M.D.B.; FERNANDES, A.T.; CAVALCANTE, N.J.F. Infecção do trato urinário. In: FERNANDES, A.T.; FERNANDES, M.O.V.; RIBEIRO FILHO, N. Infecção Hospitalar e suas Interfaces na Área da Saúde. São Paulo: Atheneu, 2000. v.1, p.459-478.

GARNER, J.S.; JARVIS, W.R.; EMORI, T.G.; HORAN, T.C.; HUGHES, J.M. CDC definitions for nosocomial infections. **American Journal of Infection Control**, St. Louis, v.16, p.128-140, 1988.

GAYNES, R.P.; RICHARDS, C.; EDWARDS, J.; EMORI, T.G.; HORAN, T.C.; ALONSO-ECHANOVE, J.; FRIDKIN, S.; LAWTON, R.; PEAVY, G.; TOLSON, J. Feeding back surveillance data to prevent hospital-acquired infections. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v.7, p.295-298, 2001.

HEILBERG, I.P.; SCHOR, N. Abordagem diagnóstica e terapêutica na infecção do trato urinário – ITU. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v.49, p.109-116, 2003.

HOCHREITER, W.W.; BUSHMAN, W. Urinary tract infection: a moving target. **World Journal of Urology**, Berlin, v.17, p.364-371, 1999.

JOHNSON, J.R.; DELAVARI, P.; AZAR, M. Activities of a nitrofurazone-containing urinary catheter and a silver hydrogel catheter against multidrug-resistant bacteria characteristic of catheter-associated urinary tract infection. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Washington, v.43, p.2990-2995, 1999.

JORGENSEN, J.H.; TURNIDGE, J.D. Susceptibility test methods: dilution and disk diffusion methods. In: MURRAY, P.R.; BARON, E.J.; JORGENSEN, J.H.; PFALLER, M.A.; YOLKEN, R.H. **Manual of Clinical Microbiology**. 8<sup>th</sup>ed. Washington: American Society for Microbiology, 2003. v.1, p.1108-1127.

KALSI, J.; ARYA, M.; WILSON, P.; MUNDY, A. Hospital-acquired urinary tract infection. **International Journal of Clinical Practice**, Surrey, v.57, p.388-391, 2003.

KOCK, V.H.; ZUCCOLOTTO, S.M.C. Infecção do trato urinário. Em busca das evidências. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v.79, p.S97-S106, 2003.

KONEMAN, E.W.; ALLEN, S.D.; JANDA, W.M.; SCHRECKENBERGER, P.C.; WINN JR, W.C. Enterobacteriaceae. In: \_\_\_\_\_ (Eds). **Diagnóstico Microbiológico**: Texto e atlas colorido. 5ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 2001a. p.177-261.

KONEMAN, E.W.; ALLEN, S.D.; JANDA, W.M.; SCHRECKENBERGER, P.C.; WINN JR, W.C. Cocos Gram-positivos. In: \_\_\_\_\_ (Eds). **Diagnóstico Microbiológico**: Texto e atlas colorido. 5ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 2001b. p.551-588.

LEBLEBICIOGLU, H.; ESEN, S. Hospital-acquired urinary tract infection in Turkey: a nationwide multicenter point prevalence study. **Journal of Hospital Infection**, London, v.53, p.207-210, 2003.

LEONE, M.; ALBANESE, J.; GARNIER, F.; SAPIN, C.; BARRAU, K.; BIMAR, M.C.; MARTIN, C. Risk factors of nosocomial catheter-associated urinary tract infection in a polyvalent intensive care unit. **Intensive Care Medicine**, New York, v.29, p.1077-1080, 2003.

LEONE, M.; GARNIER, F.; DUBUC, M.; BIMAR, M.C.; MARTIN, C. Prevention of nosocomial urinary tract infection in ICU patients: comparison of effectiveness of two urinary drainage systems. **American College of Chest Physicians**, Parke Ridge, v.120, p.220-224, 2001.

MAKI, D.G.; TAMBYAH, P.A. Engineering out the risk of infection with urinary catheters. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v.7, p. 1-6, 2001.

MENEZES E SILVA, C.H.P. Microbiologia Hospitalar/ Infecção Hospitalar. In: \_\_\_\_\_\_(Ed). **Bacteriologia**: Um texto ilustrado. Rio de Janeiro: Eventos, 1999. p.503-512.

MENEZES E SILVA, C.H.P.; SALVINO, C.R. Importância do reconhecimento das enterobactérias hospitalares produtoras de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL) e suas implicações terapêuticas. **NewsLab**, São Paulo, v.41, p.104-112, 2000.

MERLE, V.; GERMAIN, J.M.; BUGEL, H.; NOUVELLON, M.; LEMELAND, J.F.; CZERNICHOW, P.; GRISE, P. Nosocomial urinary tract infections in urology patients: assessment of a prospective surveillance program including 10,000 patients. **European Urology**, Basel, v.41, p.483-489, 2002.

MIMS, C.; PLAYFAIR, J.; ROITT, I.; WAKELIN, D.; WILLIAMS, R. Infecções do trato urinário. In: \_\_\_\_\_ (Eds). **Microbiologia Médica**. São Paulo: Manole, 2000. p.221-228.

MOORE, K.N.; DAY, R.A; ALBERS, M. Patogenesis of urinary tract infections: a review. **Journal of Clinical Nursing**, Oxford, v.11, p.568-574, 2002.

MOTTI, E.F.; AMATO NETO, V. Padrões de resistência a antimicrobianos em bacilos Gram-negativos isolados de pacientes em Unidade de Terapia Intensiva. **Revista do Hospital das Clínicas/ Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo**, São Paulo, v.47, p.131-137, 1992.

OPLUSTIL, C.P.; ZOCCOLI, C.M.; TOBOUTI, N.R.; SINTO, S.I. **Procedimentos Básicos em Microbiologia Clínica**. São Paulo: Sarvier, 2000. 254p.

PEREIRA, M.G. **Epidemiologia**: teoria e prática. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1995. 596p.

PLOWMAN, R.; GRAVES, N.; ESQUIVEL, J.; ROBERTS, J.A. An economic model to assess the cost and benefits of the routine use of silver alloy coated urinary catheters to reduce the risk of urinary tract infections in catheterized patients. **Journal of Hospital Infection**, London, v.48, p.33-42, 2001.

PODSCHUN, R.; ULLMANN, U. *Klebsiella* spp. as Nosocomial Pathogens: Epidemiology, Taxonomy, Typing Methods, and Pathogenicity Factors. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, v.11, p.589-603, 1998.

PRADE, S.S.; OLIVEIRA, S.T.; RODRIGUEZ, R.; NUNES, F.A.; MARTINS NETTO, E.; FELIX, J.Q.; PEREIRA, M.; WAGNER, M.; GADELHA, M.Z.; BORBA, E.A.; MENDES, A. Estudo brasileiro da magnitude das infecções hospitalares em hospitais terciários. **Revista do Controle de Infecção Hospitalar**, Brasília, v.2, p.11-25, 1995.

RIBAS, R.M.; GONTIJO FILHO, P.P. Comparing hospital infections in the elderly versus younger adults: an experience in a brazilian university hospital. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v.7, p.210-215, 2003.

RIBEIRO FILHO, N.; SCURACCHIO, P.S.P. Estratégias para o controle de antimicrobianos. In: FERNANDES, A.T.; FERNANDES, M.O.V.; RIBEIRO FILHO, N. Infecção Hospitalar e suas Interfaces na Área da Saúde. São Paulo: Atheneu, 2000. v.2, p.1559-1564.

RODRIGUES, E.A.C. Infecções do trato urinário. In: RODRIGUES, E.A.C.; MENDONÇA, J.S.; AMARANTE, J.M.B. (Eds). **Infecções hospitalares**: prevenção e controle. São Paulo: Sarvier, 1997. p.135-148.

RONALD, A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. **Disease a Month Series**, Chicago, v.49, p.71-82, 2003.

ROSA, M.M.; STAMM, A.M.N.F.; LUCIANO, L.G.; VIEIRA, A.L.; CIPRIANO, Z.M. Incidência de Infecção do Trato Urinário Relacionada ao Cateter Vesical de Demora em Pacientes Cirúrgicos de um Hospital Universitário. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, Florianópolis, v.27, p.33-38,1998.

SADER, H.S.; GALES, A.C.; PFALLER, R.E.M.; ZUCCOLI, C.; BARTH, A.; JONES, R.N. Pathogen frequency and resistance patterns in brazilian hospitals: summary of results from three years of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program.

Brazilian Journal of Infectious Diseases, Salvador, v.5, p.200-214, 2001.

SCHLAGER, T.A.; CLARK, M.T.; ANDERSON, S. Effect of a Single-Use Sterile Catheter for Each Void on the Frequency of Bacteriuria in Children With Neurogenic Bladder on Intermittent Catheterization for Bladder Emptying. **Pediatrics**, Evanston, v.108, p.1-4, 2001.

SHIGEI, J. Test methods used in the identification of commonly isolated aerobic Gram-negative bacteria. In: ISENBERG, H.D. (Ed). Clinical Microbiology Procedures Handbook. Washington: American Society for Microbiology, 1995. v.1, p.1.19.1-1.19.104.

SNYDMAN, D.R. Infecções nosocomiais e iatrogênicas. In: SCHAECHTER, M.; ENGLEBERG, N.C.; EISENSTEIN, B.I.; MEDOFF, G. **Microbiologia:** Mecanismos das doenças infecciosas. 3ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p.589-592.

SOTTO, A.; DE BOEVER, C.M.; FABBRO-PERAY, P.; GOUBY, A.; SIROT, D.; JOURDAN, J. Risk factors for antibiotic-resistant *Escherichia coli* isolated from hospitalized patients with urinary tract infections: a prospective study. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v.39, p.438-444, 2001.

STICKLER, D.J. Susceptibility of antibiotic-resistant gram-negative bacteria to biocides: a perspective from the study of catheter biofilms. **Journal of Applied Microbiology**, Oxford, v.92, p.163S-170S, 2002.

STRAUSBAUGH, L.J. Emerging health care-associated infections in the geriatric population. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v.7, p.268-271, 2001.

VIEIRA, S. **Bioestatística:** tópicos avançados. 2ed. Rio de Janeiro: Editora Campus, 2004. 232p.

VILLAS BÔAS, P.J.F.; RUIZ, T. Ocorrência de infecção hospitalar em idosos internados em hospital universitário. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v.38, p.372-378, 2004.

WAZAIT, H. D.; PATEL, H.R.; VEER, V.; KELSEY, M.; VAN DER MEULEN, J.H.; MILLER, R.A.; EMBERTON, M. Catheter-associated urinary tract infections: prevalence of uropathogens and pattern of antimicrobial resistance in a UK hospital. **BJU International**, Edinburgh, v.91, p.806-809, 2003.

<sup>\*</sup> Referências Bibliográficas segundo a NBR 6023:2002 da ABNT

# Livros Grátis

( <a href="http://www.livrosgratis.com.br">http://www.livrosgratis.com.br</a>)

#### Milhares de Livros para Download:

| <u>Baixar</u> | livros | de | Adm | inis | tra | ção |
|---------------|--------|----|-----|------|-----|-----|
|               |        |    |     |      |     |     |

Baixar livros de Agronomia

Baixar livros de Arquitetura

Baixar livros de Artes

Baixar livros de Astronomia

Baixar livros de Biologia Geral

Baixar livros de Ciência da Computação

Baixar livros de Ciência da Informação

Baixar livros de Ciência Política

Baixar livros de Ciências da Saúde

Baixar livros de Comunicação

Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE

Baixar livros de Defesa civil

Baixar livros de Direito

Baixar livros de Direitos humanos

Baixar livros de Economia

Baixar livros de Economia Doméstica

Baixar livros de Educação

Baixar livros de Educação - Trânsito

Baixar livros de Educação Física

Baixar livros de Engenharia Aeroespacial

Baixar livros de Farmácia

Baixar livros de Filosofia

Baixar livros de Física

Baixar livros de Geociências

Baixar livros de Geografia

Baixar livros de História

Baixar livros de Línguas

Baixar livros de Literatura

Baixar livros de Literatura de Cordel

Baixar livros de Literatura Infantil

Baixar livros de Matemática

Baixar livros de Medicina

Baixar livros de Medicina Veterinária

Baixar livros de Meio Ambiente

Baixar livros de Meteorologia

Baixar Monografias e TCC

Baixar livros Multidisciplinar

Baixar livros de Música

Baixar livros de Psicologia

Baixar livros de Química

Baixar livros de Saúde Coletiva

Baixar livros de Serviço Social

Baixar livros de Sociologia

Baixar livros de Teologia

Baixar livros de Trabalho

Baixar livros de Turismo