

**UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA MULHER, CRIANÇA E**  
**ADOLESCENTE**

**PAULO ROBERTO DA SILVA LUCENA PATRIOTA**

**PERFIL DE SUSCETIBILIDADE ANTIMICROBIANA DOS UROPATÓGENOS**  
**IDENTIFICADOS EM UROCULTURAS DE CRIANÇAS NO SUL DO BRASIL**

Pelotas-RS

2016

**PAULO ROBERTO DA SILVA LUCENA PATRIOTA**

**PERFIL DE SUSCETIBILIDADE ANTIMICROBIANA DOS UROPATÓGENOS  
IDENTIFICADOS EM UROCULTURAS DE CRIANÇAS NO SUL DO BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher, Criança e Adolescente da Universidade Católica de Pelotas como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Saúde da Mulher, Criança e Adolescente.

Orientadora: Elaine Pinto Albernaz

Pelotas-RS

2016

**PERFIL DE SUSCETIBILIDADE ANTIMICROBIANA DOS UROPATÓGENOS  
IDENTIFICADOS EM UROCULTURAS DE CRIANÇAS NO SUL DO BRASIL**

**PAULO ROBERTO DA SILVA LUCENA PATRIOTA**

**BANCA EXAMINADORA:**

Profa. Dra. Luiza Helena Vinholes Siqueira Novaes

Prof. Dr. Maurício Moraes

Orientadora: Profa. Dra. Elaine Pinto Albernaz

## AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus distintos colegas do Núcleo de Pediatria da Universidade Católica de Pelotas, na pessoa da Dra. Regina da Silveira Bosenbecker, por compreenderem tão abertamente a importância deste tema para a nossa prática diária de cuidado de crianças, e pelo apoio na preparação do projeto e coleta de dados.

Agradeço à Profa. (e amiga) Vanessa Peres, representando toda a equipe do pronto-socorro, pelo apoio incondicional, pelos momentos de alegria compartilhados nas atividades conjuntas e pelo suporte logístico na reta final de elaboração deste volume.

Agradeço à equipe de Bioquímicos do Laboratório Escola de Análises Clínicas, na figura da Dra. Michele Noedel, pelo tempo dedicado a obter os dados necessários para análise e posterior confecção deste trabalho e pela paciência em conceder explicações sobre o trabalho geral de leitura dos antibiogramas. Agradeço, também, aos representantes dos demais laboratórios da cidade pelo tempo disponibilizado e auxílio na obtenção dos dados de parte da pesquisa.

Agradeço ao grupo de professores do Mestrado Profissional em Saúde da Mulher, Criança e Adolescente, representados pela Dra. Elaine Pinto Albernaz, os quais aceitaram o desafio e incentivaram-me a prosseguir nessa jornada com presteza, dedicação e serenidade. Agradeço às secretárias Flavia Braga Jonas e Ariadne Abelaria, e à bibliotecária Cristiane de Freitas Chim pela ajuda nas aulas, confecção de documentos e obtenção de artigos.

Agradeço aos amigos de Pelotas-RS, aos amigos do Recife-PE e à família em Uberlândia-MG por me apoiarem, por me incentivarem, por me fazerem mais felizes com suas amizades e carinho. Em nome de Paula Porto (Pelotas), Marcela Amaral (Recife), Graça Gomide e Ana Maria Gomides (Uberlândia), recebam minha gratidão.

Agradeço a minha família em Pernambuco pelas orações e suporte emocional, sem o que nada disso teria sido possível. Agradeço aos meus pais, minhas irmãs, minhas tias e meus tios, minhas primas e primos por sempre me incentivarem a “ir mais longe”, a

ousar, a amar a leitura e a valorizar o estudo – sem esquecer-me de louvar a Deus e a ele servir. Obrigado por estarem presentes apesar da distância física.

Agradeço aos meus companheiros caninos Toby Patriota e Bento Corleone por compreenderem meus momentos de estresse, pela ajuda nas horas de relaxamento e também pelo amor e carinho incondicional que a mim demonstram.

Agradeço ao meu companheiro David Gomide Pinto pela paciência e ajuda a mim dedicadas desde o início, antes mesmo de obter a classificação para iniciar os estudos no Mestrado. Obrigado por ter aceitado vivenciar essa experiência comigo.

Acima de tudo e de todos, agradeço a Deus por ter-me permitido concluir esta etapa e por me ter concedido força e persistência para alcançar meus objetivos.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A infecção do trato urinário é uma das principais morbidades na faixa etária pediátrica. Diante da suspeita clínica e laboratorial, seu tratamento deve ser iniciado de prontidão, com antibióticos específicos para os patógenos mais comuns, conforme o padrão locorregional de sensibilidade.

**OBJETIVOS:** Descrever os principais patógenos identificados em uroculturas de crianças com infecção urinária e seu perfil de suscetibilidade.

**MÉTODOS:** Estudo de delineamento transversal realizado no Mestrado Profissional em Saúde da Mulher, Criança e Adolescente da Universidade Católica de Pelotas. Utilizou-se o banco de dados eletrônico do Laboratório Escola de Análises Clínicas, vinculado ao Hospital Universitário São Francisco de Paula e ao Pronto-socorro Municipal de Pelotas. Incluíram-se os resultados das uroculturas de crianças de 0 a 10 anos completos, coletadas no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2015, com crescimento de apenas um único germe com mais de  $10^5$  UFC/mL. Foram calculadas frequências simples das variáveis, medidas de tendência central para as quantitativas e análises bivariadas para comparação entre os grupos.

**RESULTADOS:** De 3204 uroculturas coletadas no período, 478 foram positivas (14,9%), sendo a *Escherichia coli* a principal bactéria identificada (67%), acompanhada de espécimes de *Proteus* (12,8%) e *Klebsiella* (9,8%). O perfil de sensibilidade geral revelou baixa sensibilidade à cefalotina (37%), à ampicilina (44,1%), à associação sulfametoxazol-trimetoprim (62,3%) e à nitrofurantoína (74,7%). Carbapenêmicos, aminoglicosídeos, quinolonas, cefalosporinas de 2ª e 3ª geração e amoxicilina-clavulanato apresentaram-se com índices superiores a 80% de sensibilidade. Quando comparados os subgrupos de uropatógenos (*E. coli* versus não-*E. coli*), observou-se diferença significativa na sensibilidade da nitrofurantoína para a *E. coli* ( $p < 0,001$ ).

**CONCLUSÕES:** A *E. coli* foi o uropatógeno mais comumente encontrado no estudo. Carbapenêmicos, aminoglicosídeos, quinolonas, cefalosporinas de 2ª e 3ª geração e amoxicilina-clavulanato apresentaram os melhores resultados de sensibilidade e devem ser considerados como terapia antimicrobiana de primeira escolha.

**Palavras-chave:** Infecção do trato urinário; crianças; resistência a antibióticos; sensibilidade a antibióticos.

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Urinary tract infection is one of the main morbidities in pediatric patients. Once there is clinical and laboratory suspicion, treatment should be initiated promptly with antibiotics specific to the most common pathogens, as local sensitivity patterns.

**OBJECTIVES:** To describe the main pathogens identified in urine cultures of children with urinary tract infection and its susceptibility profile.

**METHODS:** Cross-sectional study conducted in the Professional Master's in Women's Health, Child and Adolescent of the Catholic University of Pelotas. It was used the electronic database of the School of Clinical Analysis Laboratory, linked to the University Hospital São Francisco de Paula and Municipal Emergence Department. Results of urine cultures of children from 0 to 10 full years, collected from January/2014 to December/2015, with growth of only a single germ over  $10^5$ UFC/mL were included. Simple frequency of the variables were calculated, measures of central tendency, and bivariate analyzes to compare groups were also performed.

**RESULTS:** 3204 urine cultures were collected in the period, of which 478 were positive (14.9%). The *Escherichia coli* was the main bacteria identified (67%), accompanied by specimens of *Proteus* (12.8%) and *Klebsiella* (9.8%). The overall susceptibility profile showed low sensitivity to cephalothin (37%), to ampicillin (44.1%), to sulfamethoxazole-trimethoprim association (62.3%) and to nitrofurantoin (74.7%). Carbapenems, aminoglycosides, quinolones, 2nd and 3rd generation cephalosporins and amoxicillin-clavulanate presented rates above 80%. When subgroups of uropathogens were compared (*E. coli* versus non-*E. coli*), a significant difference in the sensitivity of *E. coli* to nitrofurantoin was noticed ( $p < 0.001$ ).

**CONCLUSIONS:** *E. coli* was the uropathogen most commonly found in this study. Carbapenems, aminoglycosides, quinolones, 2nd and 3rd generation cephalosporins and amoxicillin-clavulanate presented the best results of general sensitivity. In terms of cost-benefit, it should be considered as antimicrobial therapy of first orally choice amoxicillin-clavulanate and cefuroxime.

**Key-words:** Urinary tract infection; children; resistance to antibiotics, sensibility to antibiotics.

## LISTA DE QUADROS E ILUSTRAÇÕES

### PROJETO

**Quadro 1** – Cronograma do Projeto..... 31

**Quadro 2** – Orçamento do Projeto..... 31

### PROTOCOLO

**Figura 1** – Perfil de sensibilidade da *E. coli* aos antimicrobianos..... 42

### ARTIGO

**Figura 1** – Distribuição da amostra conforme faixa etária por sexo. N = 478  
(Pelotas/RS – 2016)..... 61



**LISTA DE TABELAS****PROTOCOLO**

<b>Tabela 1</b> – Doses dos antibióticos para ITU.....	43
--	----

**ARTIGO**

<b>Tabela 1</b> – Distribuição dos uropatógenos conforme sexo (Pelotas/RS, 2016) .....	62
--	----

<b>Tabela 2</b> – Distribuição dos uropatógenos conforme faixa etária (Pelotas/RS, 2016)	63
--	----

<b>Tabela 3</b> – Perfil de sensibilidade geral e dos principais Gram negativos aos antimicrobianos (Pelotas/RS, 2016) .....	64
--	----

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

AMX-CLV	Amoxicilina-clavulanato
BLEE	Beta-lactamase de Espectro Estendido
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standard Institute</i>
EQU	Exame Qualitativo de Urina
EUA	Estados Unidos da América
HUSFP	Hospital Universitário São Francisco de Paula
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ITU	Infecção do Trato Urinário
IV	Intravenoso
LEAC	Laboratório Escola de Análises Clínicas
mL	Mililitros
OMS	Organização Mundial da Saúde
PSP	Pronto-socorro Municipal de Pelotas
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
SMX-TMP	Sulfametoxazol-trimetoprim
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UCPel	Universidade Católica de Pelotas
UFC	Unidade Formadoras de Colônia
VO	Via oral

## SUMÁRIO

<b>APRESENTAÇÃO.....</b>	<b>13</b>
<b>PROJETO DE PESQUISA.....</b>	<b>14</b>
<b>1. IDENTIFICAÇÃO.....</b>	<b>16</b>
1.1 Título .....	16
1.2 Titulação em andamento que designa o autor do trabalho.....	16
1.3 Orientador .....	16
1.4 Instituição .....	16
1.5 Curso .....	16
1.6 Linha de pesquisa .....	16
1.7 Data .....	16
<b>2. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>17</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>20</b>
<b>4. HIPÓTESES.....</b>	<b>21</b>
<b>5. REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>22</b>
<b>6. MÉTODO.....</b>	<b>27</b>
6.1 Delineamento do estudo.....	27
6.2 Local.....	27
6.3 Período.....	27
6.4 População.....	27
6.5 Amostra.....	27
6.6 Coleta dos dados.....	28
6.7 Instrumento de Coleta.....	28
6.8 Definição dos termos e variáveis.....	28
6.8.1 Variáveis demográficas.....	28
6.8.2 Variáveis clínicas.....	28
6.9 Critérios de elegibilidade.....	29
6.9.1 Critérios de inclusão.....	29
6.9.2 Critérios de exclusão.....	29
6.10 Riscos.....	29
6.11 Benefícios.....	29

6.12 Metodologia da análise dos dados.....	29
6.13 Desfecho primário.....	30
6.14 Tamanho da amostra.....	30
6.15 Aspectos éticos .....	30
6.16 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	30
6.17 Cronograma .....	31
6.18 Orçamento .....	31
<b>7. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>32</b>
<b>CARTA DE MODIFICAÇÃO DO PROJETO.....</b>	<b>35</b>
<b>PROTOCOLO ASSISTENCIAL.....</b>	<b>36</b>
<b>ARTIGO A SER SUBMETIDO.....</b>	<b>44</b>
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>65</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>68</b>
<b>Anexo A: Lista dos Laboratórios convidados.....</b>	<b>69</b>
<b>Anexo B: Formulário de coleta dos dados de pesquisa.....</b>	<b>70</b>
<b>Anexo C: Termo de autorização dos laboratórios .....</b>	<b>71</b>
<b>Anexo D: Carta de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.....</b>	<b>73</b>
<b>Anexo E: Carta de Aprovação do Protocolo Assistencial pela coordenação             dos setores de Pediatria do PSP e HUSFP.....</b>	<b>75</b>
<b>Anexo F: Instruções aos autores para publicação no Jornal de Pediatria.....</b>	<b>76</b>

## APRESENTAÇÃO

Este documento representa o fruto de uma inquietação conjunta de pediatras, plantonistas do pronto-socorro e do pronto-atendimento infantil da cidade de Pelotas-RS acerca da infecção urinária em crianças: qual antibiótico escolher? O que dizem os novos consensos? Qual é a realidade da cidade? Qual é o perfil de sensibilidade das crianças atendidas?

O estudo está dividido em 3 grandes partes: o projeto, o protocolo assistencial produzido para o Pronto-socorro Municipal e Hospital Universitário São Francisco de Paula, e o artigo a ser submetido. Referentemente à primeira grande parte, diante das dificuldades encontradas na operacionalização da pesquisa, optou-se por modificar o projeto inicial, sem perder, contudo, o foco inicial de prover os profissionais de saúde que lidam com crianças acerca das informações que os auxiliem na prescrição mais adequada à população atendida. O protocolo elaborado a partir da pesquisa representa um ganho dos serviços de saúde em questão, pois fundamenta o Pediatra em suas condutas, apresentando tópicos iniciais acerca da infecção do trato urinário (ITU) e finalizando com as recomendações já aprovadas pelas chefias dos setores. A última seção deste documento resume os principais achados e intenta divulgar aos outros prescritores a realidade locorregional da ITU, para que sirva de comparação e auxílio na tomada de decisão.

Os resultados aqui relatados não são e não devem ser compreendidos como respostas completas às perguntas outrora descritas; são, antes de tudo, o início de uma jornada de revisões periódicas sobre o tema, na tentativa de proporcionar às crianças atendidas a melhor terapêutica antimicrobiana, baseada na realidade local e nas evidências mais atuais.

# **PROJETO DE PESQUISA**

**PAULO ROBERTO DA SILVA LUCENA PATRIOTA**

**PERFIL DE SUSCETIBILIDADE ANTIMICROBIANA DOS UROPATÓGENOS  
IDENTIFICADOS EM UROCULTURAS DE CRIANÇAS NO SUL DO BRASIL**

Projeto de pesquisa elaborado para o Mestrado Profissional em Saúde da Mulher, Criança e Adolescente da Universidade Católica de Pelotas, sob orientação da Profa. Dra. Elaine Pinto Albernaz, apresentado para apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa.

Pelotas-RS

2015

## **1. IDENTIFICAÇÃO**

1.1 **Título:** Perfil de suscetibilidade antimicrobiana dos uropatógenos identificados em uroculturas de crianças no Sul do Brasil.

1.2 **Mestrando:** Paulo Roberto da Silva Lucena Patriota

1.3 **Orientadora:** Dra. Elaine Pinto Albernaz

1.4 **Instituição:** Universidade Católica de Pelotas (UCPel)

1.5 **Curso:** Mestrado Profissional em Saúde da Mulher, Criança e Adolescente.

1.6 **Linha de pesquisa:** Estratégias Preventivas em Saúde do Ciclo Vital

1.7 **Data:** 30 de janeiro de 2015



## 2. INTRODUÇÃO

O conhecimento do perfil etiológico de uma doença e a prescrição correta do tratamento para tal é passo fundamental para uma prática médica de qualidade. Durante a infância, a infecção do trato urinário (ITU) se revela como umas das principais causas de morbidade, atingindo cerca de 5% dos lactentes de dois meses até dois anos de idade que procuram atendimento de urgência com quadro de febre sem foco definido, e prevalência de aproximadamente 9% das crianças e adolescentes até os 15 anos<sup>1-3</sup>. Após a confirmação laboratorial, o tratamento deve ser iniciado de prontidão, objetivando a prevenção de formação de cicatrizes renais. A terapia antimicrobiana é instituída, por conseguinte, de forma empírica, levando-se sempre em conta os principais uropatógenos da região e seu perfil de sensibilidade.

Estudos de prevalência em várias partes do mundo e no Brasil demonstram há vários anos a *Escherichia coli* como o principal agente bacteriano dentre as etiologias de ITU<sup>2-10</sup>. Outros patógenos comumente encontrados são germes Gram negativos (*Klebsiella*, *Proteus*) e alguns Gram positivos (*Staphylococcus saprophyticus*, principalmente em crianças maiores e adolescentes)<sup>11</sup>. No Brasil, a *E. coli* representa quase 2/3 do total das uroculturas em crianças infectadas e tem um perfil de suscetibilidade que varia de acordo com o local do estudo, com algumas semelhanças na maioria das localidades: taxa de resistência de moderado a elevado percentual em relação à ampicilina e à associação de sulfametoxazol-trimetoprim (STX-TMP) e amoxicilina-clavulanato (AMX-CLV), e elevada sensibilidade aos aminoglicosídeos e cefalosporinas de 2<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> geração<sup>3,4,9</sup>.

No mais recente estudo publicado com dados brasileiros, pesquisadores de São Paulo analisaram amostras urinárias de pacientes em um grande centro hospitalar, do período neonatal até acima de 80 anos de idade, comparando as alterações nos padrões de suscetibilidade em dois períodos (2004-2005 e 2010-2011)<sup>12</sup>. Quando analisados apenas os resultados dos menores de 14 anos, a *E. coli* foi o mais comum agente etiológico, com boa sensibilidade a aminoglicosídeos, ácido nalidíxico e cefalosporinas de gerações mais altas; SMX-TMP e AMX-CLV apresentaram resultados medianos, sem alterações nos dois períodos; a nitrofurantoína e a cefalotina apresentaram aumento significativo de suscetibilidade, enquanto para o ácido nalidíxico houve aumento

significativo na resistência. Quando se procuram dados sobre a realidade do sul do Brasil na faixa etária pediátrica, todavia não se observam resultados recentes. Trabalho publicado em 2007 revelou, em mulheres adultas no estado do Rio Grande do Sul, uma alta sensibilidade dos uropatógenos à nitrofurantoína e taxa de resistência de 22% à SMX-TMP, além de alta resistência à ampicilina<sup>13</sup>. Há lacunas de dados referentes à população pediátrica no tocante à infecção comunitária.

A fim de adequar a proposta terapêutica dos pacientes, portanto, torna-se extremamente importante a realização periódica de estudos locais sobre o grau de resistência dos principais uropatógenos aos antimicrobianos. Serão esses estudos que possibilitarão ao profissional médico optar por um ou outro antibiótico, conforme as especificidades da criança em questão - seja ela um lactente jovem, um pré-escolar, um adolescente, um imunodeprimido ou, até mesmo, uma criança com ITU de repetição. Conhecendo-se as peculiaridades do paciente e aliando-se a dados científicos, a condução terapêutica apropriada avança com segurança para o objetivo final do tratamento: a cura e a prevenção de sequelas.

Em material recente publicado pela Sociedade Brasileira de Pediatria (2013), existe a recomendação, para tratamento ambulatorial, do uso de cefalosporinas de primeira, segunda e terceira geração (cefalexina, cefuroxima e cefixima, respectivamente, como representantes da classe) além de SMX-TMP e AMX-CLV<sup>14</sup>. Um dado importante sobre a recomendação é que a maioria dessas drogas não se encontra disponível na rede pública de saúde. Outro dado que chama a atenção é a ausência de estudos brasileiros em suas referências bibliográficas, apesar da vasta revisão de literatura.

Como poderá o profissional médico lidar com a discrepância existente entre as publicações científicas? Como adequá-las à realidade local? Agravando o cenário atual de tratamento de ITU em crianças, recentemente houve a retirada do mercado brasileiro de um dos principais antimicrobianos, usualmente apontado como terapia de escolha: o ácido nalidíxico. Ademais, outro medicamento bastante usado em crianças maiores e adolescentes (e adultos, inclusive) não se apresenta em formulação do tipo suspensão: a nitrofurantoína. Recomendadas em vários protocolos nacionais e internacionais como drogas para o tratamento de ITU na população infantil, a ausência de tais medicamentos

deixa o arsenal terapêutico do profissional médico mais restrito<sup>12</sup>. Não infreqüentemente, observa-se que pediatras e outros médicos que atuam em serviços de urgência e emergência têm utilizado antibióticos indisponíveis na rede pública do Sistema Único de Saúde (SUS).

Baseado nesse contexto de mudanças e reconhecendo a importância de dados locais sobre a realidade dos agentes causadores de ITU em crianças, o conhecimento do perfil de suscetibilidade torna-se essencial para a prescrição racional de antibióticos, através de uma fundamentação em estudos atuais e adaptados para a realidade de oferta medicamentosa.

Assim, objetiva-se, através deste estudo, identificar os principais patógenos nas uroculturas de crianças com ITU e analisar seu perfil de suscetibilidade aos principais antimicrobianos disponíveis.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Geral**

Identificar as principais bactérias encontradas em uroculturas de crianças com ITU, na cidade de Pelotas, bem como seu perfil de suscetibilidade.

#### **3.2 Específicos**

1. Identificar as bactérias encontradas em uroculturas de crianças com ITU e analisar o perfil de sensibilidade e resistência em relação aos principais antimicrobianos atualmente disponíveis.
2. Sugerir opções de tratamento para ITU, após a análise do perfil de suscetibilidade dos germes identificados nas uroculturas em análise, em crianças residentes na cidade de estudo e suas imediações.
3. Descrever o perfil demográfico das crianças com diagnóstico de ITU na cidade de Pelotas.

#### 4. HIPÓTESES

1. A *Escherichia coli* será a principal bactéria encontrada na população pediátrica com ITU na cidade de Pelotas, seguida de outros germes Gram negativos: *Klebsiella* sp, *Proteus* sp.
2. O perfil de suscetibilidade dos principais uropatógenos apresentará alta sensibilidade à nitrofurantoína e às cefalosporinas de terceira geração; moderada sensibilidade às cefalosporinas de primeira e segunda geração e altas taxas de resistência à amoxicilina e às associações AMX-CLV e SMX-TMP.
3. As meninas representarão o grupo de crianças com maior frequência de uroculturas positivas. O sexo masculino terá maior predominância na faixa etária abaixo de 1 ano. Em termos gerais, a mediana de idade estará em torno do 3º e 4º ano de vida.

## 5. REVISÃO DE LITERATURA

Os últimos cinco anos de publicação científica têm sido bastante produtivos em relação ao estudo de suscetibilidade antimicrobiana na Infecção do Trato Urinário (ITU) em crianças. Para esta revisão, utilizaram-se os bancos de dados Medline e LILACS, com os seguintes descritores em inglês: (Urinary Tract Infection) [Mesh] AND (Child OR children) [MeSH Terms] AND (Antimicrobial drug resistance) [MeSH Terms]; para o português, utilizou-se “infecções urinárias” [Descritor de assunto] AND “criança” [Descritor de assunto] AND “resistência a antibióticos” [Descritor de assunto]. Foram aceitas publicações em artigos científicos, em português, espanhol e inglês apenas, encontrando-se 14 artigos na base de dados latino-americana (dos quais apenas dois foram incluídos nesta revisão) e 101 publicações no Medline, dos quais 41 foram excluídas após visualização do título, e – posteriormente – 17 selecionadas após leitura de seus resumos.

Em 2009, pesquisadores da Turquia publicaram um estudo sobre o padrão de resistência no período de 2000-2006, no tocante ao uso inicial empírico dos antibióticos<sup>15</sup>. Foi revelado o predomínio da *Escherichia coli* como uropatógeno mais comum nas crianças, com taxa de sensibilidade em torno de 60% para ampicilina e 40% para SMX-TMP, mais de 80% para gentamicina e 90% para cefuroxima e amicacina. Em 2006, mais de 70% das *E. coli* eram resistentes à ampicilina. Diante disso, os autores concluem que se deve sempre observar os padrões de suscetibilidade das infecções, tendo em vista suas mudanças de perfil.

Numa coorte de 04 anos, pesquisadores dos Emirados Árabes Unidos avaliaram as mudanças nos padrões de suscetibilidade da *E. coli* em crianças de 02 meses a 12 anos de idade (períodos 2003-2004 e 2005-2006)<sup>5</sup>. A única alteração significativa foi o aumento da resistência à nitrofurantoína de 6,5% para 35%. A sensibilidade à ampicilina e à SMX-TMP permaneceu moderada.

Em 2010, pesquisadores do Reino Unido realizaram um estudo transversal retrospectivo com as uroculturas positivas de um Hospital terciário entre 2002-2008<sup>16</sup>. Das 547 uroculturas originárias dos 337 pacientes, a *E. coli* foi a bactéria mais

comumente identificada, com aumento da taxa de resistência à SMX-TMP no decorrer dos anos. A resistência à cefalexina e à nitrofurantoína permaneceu baixa.

Em um estudo retrospectivo de janeiro de 2004 a dezembro de 2008, publicado em 2010, pesquisadores da Turquia avaliaram retrospectivamente o resultado de 3485 uroculturas de crianças e adolescentes com menos de 16 anos em um único centro hospitalar<sup>17</sup>. *E. coli* foi a bactéria mais encontrada, com resistência elevada à ampicilina, seguida da piperacilina, SMX-TMP e cefalotina.

Em análise prospectiva (2008) publicada em 2010, pesquisadores de Bangladesh analisaram 50 urinas de crianças e adolescentes menores de 15 anos de idade com ITU<sup>18</sup>. Destas, 32% eram menores de 01 ano de idade. A *E. coli* foi a bactéria mais encontrada, com baixa sensibilidade à ampicilina, SMX-TMP e ciprofloxacina.

Estudo italiano de 2011 comparou as taxas de resistência da *E. coli* identificadas em 177 crianças entre 02-36 meses<sup>19</sup>. Chamam a atenção as altas taxas de resistência à ampicilina, em contraste com baixas taxas em relação à SMX-TMP e AMX-CLV. Ainda no mesmo ano, um estudo multicêntrico realizado em cinco países (Irã, Vietnã, Austrália, Eslováquia e Suécia), de caráter microbiológico, comparou as resistências das cepas da *E. coli* e os locais com mais bactérias multirresistentes foram Irã e Vietnã<sup>20</sup>. O destaque para o artigo encontra-se para a alta resistência à ampicilina e AMX-CLV na Austrália, Irã e Suécia.

Em um estudo prospectivo entre 2007-2008 (publicado em 2011), pesquisadores da Turquia analisaram uroculturas de crianças no primeiro episódio de ITU<sup>21</sup>. A *E. coli* foi a bactéria mais comumente encontrada, seguida de *Proteus* spp e *Klebsiella* spp. Altas taxas de resistência foram encontradas à ampicilina, AMX-CLV, SMX-TMP e cefazolina, nessa ordem. Nitrofurantoína e cefixime foram os antimicrobianos com resistência mais baixa. Em artigo de revisão do mesmo ano, pesquisadores alemães discorrem sobre as mudanças nos padrões de resistência dos uropatógenos em crianças, principalmente no aumento da taxa de resistência à ampicilina e à SMX-TMP, bem como na manutenção de baixos índices em relação às cefalosporinas, quinolonas, aminoglicosídeos e à nitrofurantoína<sup>22</sup>. Sugerem como terapia de escolha oral uma cefalosporina de terceira geração, associada a estudos locais de sensibilidade.

Em 2012, na Espanha, estudo retrospectivo envolvendo crianças e adolescentes menores de 14 anos no ano de 2009 revelou a prevalência de *E. coli* como microorganismo mais comum, seguido das do gênero *Proteus* e *Kebsiella*<sup>23</sup>. A *E. coli* apresentava alta sensibilidade à cefuroxima e à cefotaxima, além de sensibilidade moderada à AMX-CLV e à SMX-TMP.

Realizado em hospital universitário de Teerã (Irã), artigo publicado em revista brasileira em 2012, envolvendo crianças com ITU, revelou a *Escherichia coli* como uropatógeno mais comum, seguido do *Enterobacter* sp<sup>24</sup>. O artigo revelou, entre todos os patógenos, alta taxa de resistência à Ampicilina e à SMX-TMP, sugerindo como terapia de primeira linha o ácido nalidíxico e a nitrofurantoína.

Ainda no ano de 2012, publicado no *Pediatrics*, um artigo norte-americano comparou as uroculturas com *E. coli* de crianças abaixo de 12 anos de idade, seus padrões de suscetibilidade e as prescrições dos médicos diante de cenários hipotéticos<sup>25</sup>. As uroculturas revelaram alta resistência à ampicilina e à SMX-TMP, com baixas taxas à AMX-CLV e à ciprofloxacina; as prescrições médicas tiveram ampla variação de conduta.

Em um estudo escocês publicado em 2013, foram analisadas as taxas de resistência antimicrobiana dos uropatógenos encontrados em uroculturas de crianças e suas relações com a prescrição anterior de SMX-TMP<sup>26</sup>. Foi visto que a prescrição anterior em até 60 dias teve relação com alteração no padrão de suscetibilidade das bactérias, sugerindo ajustes na terapêutica empírica. Para longos períodos pós-uso, essa associação não foi significativa. A importância deste estudo alerta os profissionais para o uso racional de antibióticos, os quais interferem nas taxas de sensibilidade e na flora bacteriana do organismo. Também em 2013, estudo turco envolvendo 113 crianças avaliou o padrão de suscetibilidade dos uropatógenos e suas variações sazonais, no período de 01 ano<sup>27</sup>. A ITU foi encontrada de forma mais frequente no verão, inverno, primavera e outono, em ordem decrescente. As uroculturas revelaram *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* e *Pseudomonas* como os germes mais prevalentes. As taxas de resistência foram mais baixas para amicacina e nitrofurantoína, e moderada para SMX-TMP, AMX-CLV, ampicilina-sulbactam, cefazolina e cefuroxima. Os autores sugerem,



por fim, iniciar a antibioticoterapia com nitrofurantoína, porém sempre analisar a existência de estudos regionais e sempre atualizá-los.

Permanecendo no ano de 2013 e utilizando um banco de dados referentes à *Surveillance Network* (EUA), foram analisadas uroculturas de crianças e adolescentes abaixo de 18 anos de idade em 195 hospitais (25.418 espécimes)<sup>28</sup>. As principais bactérias encontradas foram: *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterococcus*. A resistência em relação à *E. coli* foi moderada para SMX-TMP e baixa para nitrofurantoína e cefalotina. Apesar de um estudo grande, com dados nacionais, o artigo sugere a utilização de padrões de resistência e sensibilidade locais para escolha apropriada dos antimicrobianos na ITU.

Já em 2014, um novo artigo utilizou-se da mesma rede de banco de dados (*Surveillance Network* dos EUA) para comparar os perfis de suscetibilidade dos seis principais uropatógenos identificados entre pacientes pediátricos internados e ambulatoriais (5.560 e 25.418 respectivamente)<sup>29</sup>. A *E. coli* continuou como a bactéria mais comumente encontrada, seguida das do gênero *Enterobacter* spp, *Enterococcus* spp, *Klebsiella* spp, *Pseudomonas aeruginosa* e *Proteus mirabilis*. Os pacientes ambulatoriais apresentavam melhor sensibilidade aos antimicrobianos, com resultado significativo inclusive para SMX-TMP e cefalexina, embora estes ainda permanecessem com baixos valores de sensibilidade. Nitrofurantoína, cefalosporinas de 2ª e 3ª geração e AMX-CLV apresentaram-se com baixa resistência.

Por fim, em 2014, um artigo publicado por pesquisadores indianos analisou 1575 uroculturas de crianças, revelando um predomínio da ITU naquelas maiores de 02 anos de idade<sup>8</sup>. Mostrou, ainda, a *E. coli* como bactéria mais comum, com alta resistência à ampicilina, SMX-TMP e norfloxacin, além de alta sensibilidade à gentamicina, amicacina e nitrofurantoína.

Quando se observam as publicações latino-americanas, encontra-se um estudo realizado em um hospital universitário na cidade de São Paulo, o qual avaliou todas as uroculturas positivas de crianças até 15 anos de idade, coletadas no setor de urgência e emergência no período de um ano, com um total de 176 amostras positivas<sup>2</sup>. Assim como os demais estudos, houve predomínio da *Escherichia coli* como patógeno mais

comum, com sensibilidade elevada à nitrofurantoína e cefalosporinas, e baixa à SMX-TMP e à AMX-CLV. Já em 2013, artigo realizado no Chile avaliou o primeiro episódio de ITU febril em crianças (total 105, entre dois meses e 5 anos). A *E. coli* correspondeu a aproximadamente 95% do total dos agentes etiológicos identificados, com ótima sensibilidade a aminoglicosídeos, cefalosporinas de terceira geração, nitrofurantoína e quinolonas; baixa suscetibilidade à cefalotina e à SMX-TMP<sup>7</sup>.

Diante do exposto anteriormente, percebe-se a importância de estudos de suscetibilidade locorregionais em se tratando da ITU, a fim de aprimorar a terapêutica antimicrobiana, sempre ajustada para os microorganismos mais prevalentes e seus padrões de sensibilidade. Nota-se a ausência de estudos brasileiros recentes que enfoquem a faixa etária pediátrica. Quanto à suscetibilidade, é marcante a presença da *Escherichia coli* como bactéria mais comumente identificada nas uroculturas de crianças, e seu perfil de resistência variado, porém constantemente revelando altas taxas de resistência aos derivados de penicilina (ampicilina, AMX-CLV e cefalosporinas) e à associação SMX-TMP. É de chamar a atenção, ainda, a boa sensibilidade à nitrofurantoína, sendo essa a droga mais escolhida na maioria dos artigos publicados<sup>7,8,13,18,27,28</sup>.

## **6. MÉTODO**

### **6.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO:**

Trata-se de um estudo transversal, de base populacional, envolvendo crianças com diagnóstico de ITU adquirida em comunidade.

### **6.2. LOCAL:**

O estudo será realizado no Programa de Pós-graduação da Universidade Católica de Pelotas (UCPel), especificamente no Mestrado Profissional em Saúde da Mulher, Criança e Adolescente. O material utilizado na pesquisa será oriundo de diversos laboratórios de análises clínicas da cidade de Pelotas-RS (*ANEXO A*) que realizem cultura de urina, após assinatura do termo de autorização da direção dos mesmos no projeto de pesquisa.

### **6.3. PERÍODO:**

Os dados serão coletados num período de seis meses a partir da aprovação do trabalho no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UCPel, levando em conta as informações referentes às uroculturas do dia 01/01/2014 até seis meses após a aprovação do projeto no CEP, ou quando atingir tamanho amostral satisfatório.

### **6.4. POPULAÇÃO:**

A população em estudo é composta de lactentes e crianças maiores, compreendidos na faixa etária de 02 meses a 11 anos incompletos (10 anos, 11 meses e 29 dias) que realizarem exame de urocultura nos diversos laboratórios da cidade envolvidos no estudo.

### **6.5. AMOSTRA:**

A amostra do trabalho será composta por lactentes e crianças maiores que receberem o diagnóstico de infecção do trato urinário, seja alto ou baixo, febril ou afebril, que necessitem ou não de internação para tratamento da mesma, e que realizarem exame cultural.

## **6.6. COLETA DOS DADOS:**

Os dados sociodemográficos, assim como a análise microbiológica, serão obtidos junto aos laboratórios participantes através de visitas ao final de cada semana por um dos participantes envolvidos no projeto e anotados em formulário específico.

## **6.7. INSTRUMENTO DE COLETA:**

Os dados a serem coletados serão anotados em um questionário específico (*ANEXO B*), o qual contém 07 questões, entre variáveis sociodemográficas, clínicas e laboratoriais, acerca da idade, sexo, resultado dos exames laboratoriais, bem como tabela para anotação dos testes microbiológicos realizados com a urina das crianças que estiverem participando do estudo.

## **6.8. DEFINIÇÃO DOS TERMOS E VARIÁVEIS:**

### **6.8.1. VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS:**

- a) Idade: variável numérica contínua, expressa em anos, determinada a partir da data de nascimento registrada na ficha de entrada da criança no serviço de saúde, verificada por um dos pesquisadores.
- b) Sexo: variável categórica dicotômica (masculino e feminino), registrada na ficha de admissão da criança no serviço de saúde, anotado em formulário por um dos pesquisadores.
- c) Procedência: variável categórica policotômica nominal, obtida por um dos pesquisadores, expressa pelo município de residência da criança, categorizada em: Pelotas, Capão do Leão e outra (especificando qual).

### **6.8.2. VARIÁVEIS CLÍNICAS:**

- a) Infecção do trato urinário: variável categórica dicotômica (sim/não) definida como presença de leucocitúria através do Exame Qualitativo de Urina (EQU) e confirmada pela Urocultura coletada após assepsia por jato médio (para crianças com controle do esfíncter urinário) ou por punção suprapúbica ou por cateterismo vesical (procedimento de escolha para aqueles menores de 02 anos de vida ou sem controle esfinteriano) ou, em último caso, por saco coletor, com trocas regulares a cada 30 minutos, até que haja saída de volume apropriado de urina para análise. Na urocultura, será aceito crescimento de um único espécime bacteriano  $> 10^5$ UFC/mL, à exceção da coleta por punção suprapúbica, na qual se aceitará qualquer valor.

- b) Método de coleta da urina: variável categórica policotômica nominal, categorizada em jato médio, cateterismo vesical, punção suprapúbica, saco coletor.

## **6.9. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE:**

### **6.9.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:**

Serão incluídas no projeto lactentes e crianças cuja idade esteja compreendida entre dois meses e 11 anos incompletos (10 anos, 11 meses e 29 dias), os quais procurarem atendimento em qualquer um dos laboratórios envolvidos no projeto de pesquisa ou em atendimento médico de urgência/emergência, com solicitação médica para coleta de urina e realização de urocultura, e cujo resultado seja positivo para apenas um germe específico, com crescimento maior que  $10^5$  UFC/mL.

### **6.9.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:**

Serão excluídos do estudo pacientes que realizarem coleta de urina sem solicitação médica, ou cujo resultado de urocultura apresente mais de um patógeno, ou crescimento inferior a  $10^5$  UFC/mL (exceção feita para os casos de coleta por punção suprapúbica).

## **6.10. RISCOS:**

O projeto de pesquisa não apresenta riscos para os participantes por se tratar de um estudo observacional, transversal e sem intervenção na população estudada, cujo material em análise já terá sido coletado por indicação médica, como parte da rotina diagnóstica em questão.

## **6.11. BENEFÍCIOS:**

Nenhum benefício individual ocorrerá em virtude do estudo. Entretanto, os dados, quando analisados em conjunto, servirão para estabelecimento de rotinas assistenciais e ajuste da gestão pública para o tratamento da ITU em crianças, com oferta adequada de antimicrobianos.

## **6.12. METODOLOGIA DA ANÁLISE DOS DADOS:**

Os dados registrados em formulário específico serão digitados em planilha do Excel em dupla entrada, e posteriormente analisados através do programa SPSS, com

obtenção da frequência das variáveis, além da utilização de médias simples e do teste do qui-quadrado (ou teste exato de Fisher, quando aplicado) para as análises bivariadas.

#### **6.13. DESFECHO:**

Perfil de suscetibilidade dos principais agentes etiológicos encontrados nas uroculturas de crianças com diagnóstico de ITU.

#### **6.14. TAMANHO DA AMOSTRA:**

Tomando por base o censo do IBGE (2010), a população de Pelotas é de 328.275 habitantes, sendo que 14.935 são crianças entre 1 e 4 anos e 20.720 crianças entre 5 e 9 anos (10 anos incompletos). Através de cálculos estatísticos, serão necessárias 693 crianças, admitindo uma prevalência de ITU de 9%, com desvio aceitável de 3% e com um poder de 80% para a demonstração do estudo. A este valor será acrescido 10% de possíveis perdas.

#### **6.15. ASPECTOS ÉTICOS:**

O presente estudo não envolverá diretamente amostras de material humano (urina), apenas utilizará os resultados positivos das uroculturas previamente coletadas a critério médico, sem intervenção ou utilização do componente biológico para outro fim. Os dados individuais de cada laboratório, bem como os dados sociodemográficos dos pacientes cujos resultados serão coletados, não serão divulgados individualmente sob hipótese alguma. Os laboratórios de análises clínicas que optarem por participar do estudo deverão assinar o “termo de autorização para utilização dos dados laboratoriais” (*ANEXO C*) através de seu responsável técnico; sem este documento não será possível incluir os resultados das uroculturas no laboratório em questão.

#### **6.16. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO:**

Por não envolver diretamente material biológico nem dados obtidos diretamente com pacientes, o presente trabalho propõe dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

**6.17. CRONOGRAMA:**

<b>MÊS</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>
<b>ETAPAS DAS ATIVIDADES*</b>												
Revisão da literatura	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Elaboração do instrumento de coleta de dados	X											
Construção de banco de dados	X	X										
Coleta de dados		X	X	X	X	X	X					
Digitação dos dados			X	X	X	X	X	X				
Publicação de relatório parcial					X	X						
Análise dos dados					X	X	X	X	X	X		
Redação do artigo								X	X	X	X	X

\*A contagem dos meses será iniciada após a aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisas da UCPel.

**6.18. ORÇAMENTO:**

Os custos do projeto de pesquisa consistem em material de escritório utilizado para a coleta dos dados clínico-demográficos e dos resultados das uroculturas. Não haverá custo adicional a nenhum dos laboratórios envolvidos. Todo o valor necessário será custeado pelos pesquisadores envolvidos no projeto de pesquisa.

<b>Recursos Materiais</b>	<b>Custo Unitário x N° Unidades</b>	<b>Valor</b>
Papel	R\$ 15,00 x 1 resmas	R\$ 15,00
Cartucho de tinta	R\$ 40,00 x 1 cartucho	R\$ 60,00
Caneta esferográfica	R\$ 1,00 x 10 canetas	R\$ 10,00
Fotocópias	R\$ 0,10 x 100 páginas	R\$ 10,00
<b><u>TOTAL</u></b>		<b>R\$ 95,00</b>

## REFERÊNCIAS

1. American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management; Roberts KB. Urinary tract infection: Clinical practice guideline for diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics*. 2011;128(3):595-610.
2. Lo DS, Ragazzi SLB, Gilio AE, Martinez MB. Infecção urinária em menores de 15 anos: etiologia e perfil de sensibilidade antimicrobiana em hospital geral de pediatria. *Rev paul pediatr*. 2010;28:299-303.
3. Lo DS, Shieh HH, Ragazzi SLB, Koch VHK, Martinez MB, Gilio AE. Infecção urinária comunitária: etiologia segundo idade e sexo. *J bras nefrol*. 2013;35(2):93-8.
4. Pires MCS, Frota KDS, Junior PDOM, Correia AF, José J, Celeste C et al. Prevalência e susceptibilidades bacterianas das infecções comunitárias do trato urinário, em Hospital Universitário de Brasília, no período de 2001 a 2005. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2007;40(6): 643-47.
5. Narchi H, Al-Hamdan MAM. Antibiotic resistance trends in paediatric community-acquired first urinary tract infections in the United Arab Emirates. *East Mediterr Health J*. 2010; 16(1): 45–50.
6. McGregor JC, Elman MR, Bearden DT, Smith DH. Sex- and age-specific trends in antibiotic resistance patterns of *Escherichia coli* urinary isolates from outpatients. *BMC Fam Pract*. 2013; 14:25.
7. Gallegos J, Márquez S, Morales K, Peña A. Perfil etiológico y susceptibilidad antimicrobiana del primer episodio de infección urinaria febril. *Rev chil infectol*. 2013; 30(5):474-47.
8. Ghadage DP, Nale SS, Kamble DS, Muley VA, Wankhade AB, Mali RJ, et al. Study of Aetiology and Anti-biogram of Uropathogens in Children – A Retrospective Analysis. *J Clin Diagn Res*. 2014; 8(1):20-2.
9. Guidoni EB, Berezin EN, Nigro S, Santiago NA, Benini V, Toporovski J. Antibiotic resistance patterns of pediatric community-acquired urinary infections. *Braz J Infect Dis*. 2008; 12:321-3.



10. Peco-Antic A, Paripovic D, Buljugic S, Kruscic D, Spasojevic B, Cvetkovic M, et al. Antibiotic resistance of uropathogens in newborns and young children with acute pyelonephritis. *Srp Arh Celok Lek.* 2012;140(3-4), 179–83.
11. Guidoni EB, Toporovski J. Urinary infection in adolescents. *J Pediatr (Rio J).* 2001;77(2): S165–9.
12. Peixoto de Miranda EJ, Salvador de Oliveira GS, Roque FL, dos Santos SR, Olmos RD, Lotufo PA. Susceptibility to antibiotics in urinary tract infections in a secondary care setting from 2005-2006 and 2010-2011, in São Paulo, Brazil: data from 11,943 urine cultures. *Rev Inst Med Trop.* 2014; 56(4): 313-24.
13. Agra HNC. Análise do perfil da resistência e genotipagem da *Escherichia coli* na infecção do trato urinário não complicada. [Dissertação]. Porto Alegre, RS: 2007.
14. Andrade MC, Riyuzo MC, Vasconcelos MVL. Infecção do Trato Urinário na Infância. In: Bresolin NL, rev. Programa Nacional de Educação Continuada em Pediatria – PRONAP. Módulo de Reciclagem. 2013; XIV(1):15-38.
15. Catal F, Bavbek N, Bayrak O, Karabel D, Odemis E, Uz E. Antimicrobial resistance patterns of urinary tract pathogens and rationale for empirical therapy in Turkish children for the years 2000-2006. *Int Urol Nephrol.* 2009; 41(4):953-7.
16. Chakupurukal R, Ahmed M, Sobithadevi DN, Chinnappan S, Reynolds T. Urinary tract pathogens and resistance pattern. *J Clin Pathol.* 2010; 63(7):652-4.
17. Senel S, Karacan C, Erkek N, Gol N. A Single-Center Experience of Antimicrobial Resistance Patterns in Pediatric Urinary Tract Infection. *Med Princ Pract.* 2010; 19:359–63.
18. Islam MN, Khaleque MA, Siddika M, Hossain MA. Urinary tract infection in children in a tertiary level hospital in Bangladesh. *Mymensingh Med J.* 2010; (4):482-6.
19. Caracciolo et al. Antimicrobial resistance among *Escherichia coli* that cause childhood community-acquired urinary tract infections in Northern Italy. *Ital J Pediatr.* 2011; 37:3.
20. Ramos NL, Dzung DT, Stopsack K, Jankó V, Pourshafie MR, Katouli M et al. Characterisation of uropathogenic *Escherichia coli* from children with urinary tract infection in different countries. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011; 30(12):1587-93.

21. Ipek IO, Bozaykut A, Arman DC, Sezer RG. Antimicrobial Resistance Patterns of Uropathogens Among Children In Istanbul, Turkey. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2011; 42(2):355-62.
22. Beetz R, Westenfelder M. Antimicrobial therapy of urinary tract infections in children. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38:S42-50.
23. Collantesa CL, Alvargonzalez JC, Chacóna AMA, Ascasa MG, Péreza RP, Ortega MJC et al. Infecciones del tracto urinario: sensibilidad antimicrobiana y seguimiento clínico. *An Pediatr (Barc)*. 2012;76(4):224-28.
24. Mohammad-Jafari H, Saffar MJ, Nemate I, Saffar H, Khalilian A. Increasing antibiotic resistance among uropathogens isolated during years 2006-2009: Impact on the empirical management. *Int Braz J Urol*. 2012; 38:25-32.
25. Boggan JC, Navar-Boggan JM, Jhaveri R. Pediatric-Specific Antimicrobial Susceptibility Data and Empiric Antibiotic. *Pediatrics*. 2012; 130:e615.
26. Duffy MA, Hernandez-Santiago V, Orange G, Davey PG, Guthrie B. Trimethoprim prescription and subsequent resistance in childhood urinary infection: multilevel modelling analysis. *Br J Gen Pract*. 2013; 63(609):e238-43.
27. Yolbas I, Tekin R, Kelekci S, Tekin A, Okur MH, Ece A, et al. Community-acquired urinary tract infections in children: pathogens, antibiotic susceptibility and seasonal changes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013; 7(7): 971-76.
28. Edlin RS, Shapiro DJ, Hersh AL, Copp HL. Antibiotic resistance patterns of outpatient pediatric urinary tract infections. *J Urol*. 2013; 90(1):222-7.
29. Saperston KN, Shapiro DJ, Hersh AL, Copp HL. A Comparison of Inpatient Versus Outpatient Resistance Patterns of Pediatric Urinary Tract Infection. *J Urol*. 2014; 191(5): 1608–13.

## CARTA DE MODIFICAÇÃO DO PROJETO

Pelotas, 15 de março de 2016.

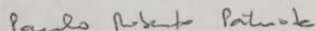
**Ao colegiado do Mestrado Profissional em Saúde da Mulher, Criança e Adolescente do Programa de Pós-graduação da Universidade Católica de Pelotas**

Venho através deste documento dar-lhes ciência da necessidade de alteração na metodologia do projeto original aprovado para o referido programa de pós-graduação, tendo em vista dificuldades técnicas na coleta dos dados.

O projeto intitulado "Perfil de suscetibilidade antimicrobiana dos uropatógenos identificados em uroculturas de crianças no sul do Brasil" previa a participação de 14 laboratórios da cidade de Pelotas, de modo a conter uma amostra representativa da população local. Diante da difícil tarefa de obter os dados necessários para a análise de cada serviço de saúde participante do projeto, em comum acordo entre mestrando e orientadora, optou-se por realizar o projeto em apenas um laboratório (LEAC), o qual é responsável unicamente pelos dados de todo o pronto-socorro municipal (PS) e Hospital Universitário São Francisco de Paula (HUSFP), representando a totalidade das coletas de urocultura em urgência e emergência do Sistema Único de Saúde (SUS) da cidade Pelotas e grande parcela das uroculturas de crianças com infecção do trato urinário (ITU) no município – sendo, ainda, referência para 28 outras cidades do entorno da região sul do estado.

Como o Mestrado profissional intenta que seus frutos sejam úteis para o serviço de saúde onde o pesquisador está lotado, compreendemos que tal mudança não compromete o objetivo do referido programa de pós-graduação. Os dados, após devida análise, guiarão a construção de um protocolo clínico para o manejo antimicrobiano da ITU em crianças no PS e no HUSFP – podendo ou não ser expandidos para os demais serviços clínicos pediátricos da cidade de Pelotas e região adjunta, tendo em vista representarem grande parcela da comunidade infantil da área.

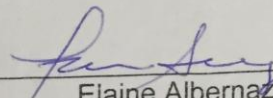
Ciente de vossa compreensão,



Paulo R. S. L. Patriota

Mestrando do Mestrado Profissional Em Saúde da Mulher, Criança e Adolescente

Paulo Patriota  
Pediatra / Neonatologia  
CRM - RS - 27631



Elaine Albermaz  
Orientadora

Professora do Mestrado Profissional em Saúde da Mulher, Criança e Adolescente

# **PROTOCOLO ASISTENCIAL**

## PROTOCOLO ASSISTENCIAL PARA MANEJO ANTIMICROBIANO DE CRIANÇAS COM INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO NO PSP E HUSFP.

### 1. DEFINIÇÃO:

Considera-se “infecção do trato urinário” (ITU) a invasão e o crescimento de patógenos em qualquer segmento do trato urinário<sup>1</sup>.

### 2. EPIDEMIOLOGIA:

É uma das patologias clínicas mais comuns e mais graves em pediatria. Sua prevalência varia conforme idade e sexo, sendo mais comum em meninas; o sexo masculino, todavia, tem maiores chances abaixo de 01 ano devido a malformações congênicas (válvula de uretra posterior)<sup>2,3</sup>. Tem pico de incidência entre o 3º e 4º ano de vida<sup>1</sup>.

Corresponde a 5% dos casos diagnosticados de lactentes com febre sem sinais localizatórios atendidos em serviços de urgência<sup>4,5</sup>.

### 3. ETIOLOGIA E MICROBIOLOGIA:

A *Escherichia coli* é o principal patógeno identificado em ITU na faixa etária pediátrica, seguida de espécimes de *Proteus*, *Klebsiella* e Enterococos; em adolescentes, cresce o número de *Staphylococcus saprophyticus*<sup>5-7</sup>. Estudos brasileiros e internacionais variam em relação ao padrão de suscetibilidade, tendo em vistas as especificidades locorregionais<sup>8</sup>.

O estudo conduzido por pesquisadores da UCPel (2016), envolvendo todas as uroculturas de crianças atendidas no Pronto-socorro municipal (PSP) e serviços da UCPel através do Laboratório Escola de Análises Clínicas (LEAC), evidenciou uma prevalência de aproximadamente 70% da *E. coli*, com alta resistência (superior a 20%) à ampicilina, às cefalosporinas de 1ª geração, à associação sulfametoxazol-trimetoprim (SMX-TMP) e à nitrofurantoína. Houve boa sensibilidade às cefalosporinas de 2ª e 3ª

geração, bem como a aminoglicosídeos, quinolonas, carpapenêmicos e à amoxicilina-clavulanato (AMX-CLT). Maiores detalhes na figura 1.

No mesmo estudo, para meninos entre 2-24 meses e espécimes de *Proteus*, a sensibilidade da SMX-TMP foi elevada (> 80%). Para o sexo feminino e principalmente para a *E. coli*, a nitrofurantoína apresentou-se com sensibilidade acima de 90%.

#### **4. QUADRO CLÍNICO:**

A ITU se comporta de maneira diferente conforme a idade das crianças, podendo apresentar-se através de queixas urinárias específicas (dor, ardor) e sintomatologia geral (febre, vômitos, dor abdominal, irritabilidade, letargia, diminuição do apetite), representando, portanto, a gravidade clínica e correlacionando-se com a capacidade verbal da criança<sup>3,9,10</sup>.

#### **5. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL:**

O exame qualitativo de urina (EQU) alterado (>5 leucócitos/campo à microscopia ou > 10 leucócitos/mm<sup>3</sup> à sedimentoscopia) associado a nitrito positivo sugere ITU<sup>1,4,9</sup>. Deve-se em todos os casos coletar urocultura para confirmação diagnóstica.

O método de escolha para a coleta de urocultura em crianças abaixo de 2 anos, ou naquelas sem controle de esfíncter, é a cateterização vesical ou a punção suprapúbica<sup>4</sup>. Nesse grupo de pacientes, o saco coletor deve ser evitado. Em crianças maiores, a amostra deve ser obtida por jato médio urinário<sup>1,4,9</sup>.

#### **6. MANEJO ANTIMICROBIANO:**

A antibioticoterapia empírica deve ser iniciada em toda criança com suspeita clínica de ITU que apresente sinais de gravidade<sup>10</sup>. Naquelas sem sinais de gravidade, deve-se aguardar o resultado do EQU (em torno de 4 horas) e ajustar o antibiótico após resultado da urocultura (em torno de 3 dias)<sup>4</sup>. A opção entre medicação por via oral (VO) ou intravenosa (IV) fica a critério médico, devendo-se levar em conta faixa etária,

estado geral do paciente, presença/ausência de sinais de gravidade, aceitação da medicação por via enteral (vômitos, por exemplo) e questões sociais ou familiares<sup>1,4,9</sup>.

De acordo com os resultados obtidos através de estudo local, recomenda-se o uso de:

- **Menores de 3 meses\***:
  - Ampicilina + gentamicina (IV) OU cefalosporina de 3<sup>a</sup> geração.
- **Crianças maiores de 3 meses:**
  - Se tratamento ambulatorial (VO):
    - Cefuroxima\*\* OU amoxicilina-clavulanato OU sulfametoxazol-trimetoprim<sup>£</sup>.
    - Se cistite e criança ingere comprimidos, avaliar nitrofurantoína.
  - Se tratamento parenteral (IV):
    - Amicacina OU gentamicina OU ceftriaxone<sup>¥</sup> OU piperacilina-tazobactam.

As doses dos antimicrobianos devem seguir as recomendações nacionais e internacionais, conforme descrito na tabela 1. No período neonatal, a ampicilina deve seguir as recomendações de dose e intervalo conforme pauta específica. Aminoglicosídeos podem ser administrados em dose única diária<sup>11-12</sup>.

---

\*amostra pequena para sugerir alterações.

\*\*ou outra cefalosporina de 2<sup>a</sup> geração.

£se menino abaixo de 1 ano ou suspeita de *Proteus* spp.

¥ou outra cefalosporina de 3<sup>a</sup> geração.

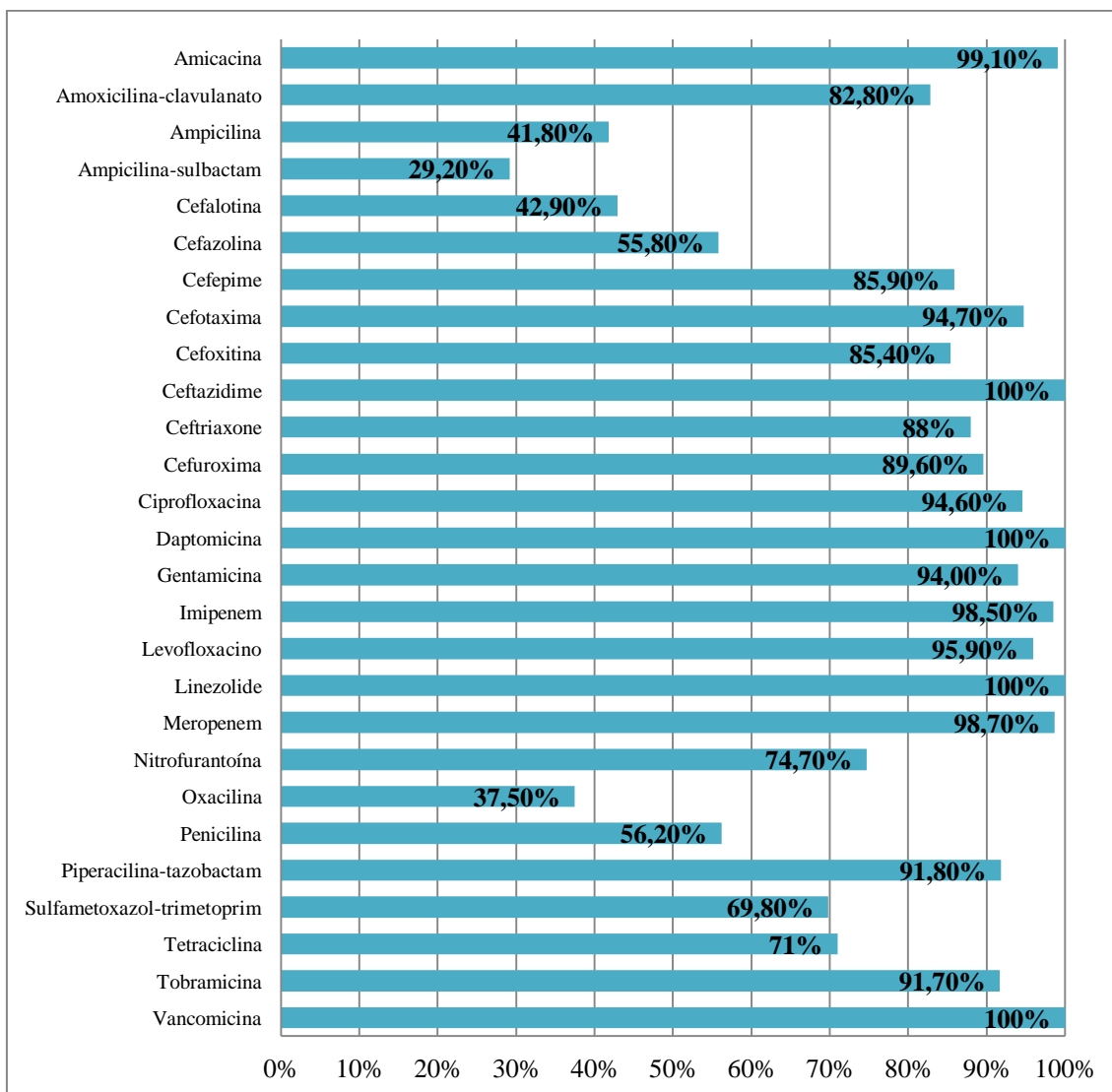
## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Jackson EC. Urinary Tract Infections in Children: Knowledge, Updates and a Salute to the Future. *Pediatr Rev.* 2015; 36(4):153-66.
2. Hoberman A, Chao HP, Keller DM, Hickey R, Davis HW, Ellis D. Prevalence of urinary tract infection in febrile infants. *J Pediatr.*1993; 123:17-23.
3. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008; 27:302-8.
4. American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management; Roberts KB. Urinary tract infection: Clinical practice guideline for diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* 2011;128(3):595-610.
5. Guidoni EBM, Toporovski J. Urinary infection in adolescents. *J Pediatr (Rio J).* 2001; 77 (2):165-9.
6. Lo DS, Shieh HH, Ragazzi SLB, Koch VHK, Martinez MB, Gilio AE. Infecção urinária comunitária: etiologia segundo idade e sexo. *J Bras Nefrol.* 2013;35(2):93-8.
7. Lo DS, Ragazzi SLB, Gilio AE, Martinez MB. Infecção urinária em menores de 15 anos: etiologia e perfil de sensibilidade antimicrobiana em hospital geral de pediatria. *Rev Paul Pediatr.* 2010;28:299-303.
8. Bryce A, Hay AD, Lane IF, Thornton HV, Wootton M, Costelloe C. Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016; 352:i939.
9. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment and long-term management. NICE Clinical Guideline. 2007;54. Last update August 2013. [citado em 03 de fevereiro de 2016]. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG54>



10. Simões e Silva AC, Oliveira EA. Update on the approach of urinary tract infection in childhood. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91:S2-10.
11. World Health Organisation. Pocket book of Hospital care for children - guidelines for the management of common childhood illness. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2013. p. 184-6.
12. Contopoulos-Ioannidis DG, Giotis ND, Baliatsa DV, Ioannidis JPA. Extended-Interval Aminoglycoside Administration for Children: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2004; 114(1):e111-e118.

## FIGURA

Figura 1 - Perfil de sensibilidade da *E. coli* aos antimicrobianos

**TABELA****Tabela 1 – Doses dos antibióticos para ITU**

<b>ANTIBIÓTICO</b>	<b>DOSE</b>	<b>INTERVALO</b>
Amicacina	15mg/kg/dia	12/12h ou 24/24h
Gentamicina	6-7,5mg/kg/dia	8/8h ou 24/24h
Ampicilina*	100-200mg/kg/dia	6/6h
Cefuroxima	20-30mg/kg/dia	12/12h
Sulfametoxazol-trimetoprim	Sulfametoxazol: 30-60mg/kg/dia Trimetoprim: 6-12 mg/kg/dia	12/12h
Amoxicilina-clavulanato	Amoxicilina: 20-40mg/kg/dia	8/8h ou 12/12h
Nitrofurantoína	5-7mg/kg/dia	6/6h ou 8/8h
Ciprofloxacino	10-20mg/kg/dia	12/12h
Ceftriaxone	75mg/kg/dia	24/24h
Cefotaxima	150-200mg/kg/dia	6/6h ou 8/8h
Ceftazidima	100-150mg/kg/dia	8/8h
Piperacilina-tazobactam	Piperacilina:300mg/kg/dia	6/6h ou 8/8h

\*Se uso no período neonatal, vide pauta específica do HUSFP.

**Referências:**

- American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management; Roberts KB. Urinary tract infection: Clinical practice guideline for diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* 2011; 128(3):595-610.
- Jackson EC. Urinary Tract Infections in Children: Knowledge, Updates and a Salute to the Future. *Pediatrics in Review*. 2015; 36(4):153-66.
- Contopoulos-Ioannidis DG, Giotis ND, Baliatsa DV, Ioannidis JPA. Extended-Interval Aminoglycoside Administration for Children: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2004; 114(1):e111-e118.

**ARTIGO A SER SUBMETIDO**

**INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO NA INFÂNCIA:  
QUAL ANTIBIÓTICO ESCOLHER?**

(Artigo a ser submetido ao Jornal de Pediatria – Anexo F)

# **INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO NA INFÂNCIA: QUAL ANTIBIÓTICO ESCOLHER?**

**Título abreviado:** Infecção urinária: escolha antimicrobiana

**Paulo Roberto da Silva Lucena Patriota<sup>1\*</sup>**

**Elaine Pinto Albernaz<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher, Criança e Adolescente da UCPel.

<sup>2</sup>PhD em Epidemiologia. Professora Titular do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher, Criança e Adolescente da UCPel.

**\*Autor correspondente:**

Rua Dom Barreto, 315 apt 01, Fundinho. Uberlândia-MG, Brasil.

CEP: 38.400-206

E-mail: [paulo.patriota@gmail.com](mailto:paulo.patriota@gmail.com)

Telefone: (34) 99222-5150

## RESUMO

**OBJETIVO:** Descrever os principais patógenos identificados em uroculturas de crianças com infecção do trato urinário e seu perfil de suscetibilidade.

**MÉTODOS:** Estudo transversal, realizado em uma cidade no Sul do Brasil. Utilizou-se o banco de dados eletrônico do Laboratório Escola de Análises Clínicas para avaliar as uroculturas de crianças de 0 a 10 anos, coletadas no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2015, com crescimento de apenas um único germe com mais de  $10^5$ UFC/mL. Foram realizadas análises uni e bivariadas.

**RESULTADOS:** Foram coletadas 3204 uroculturas no período, das quais 478 foram positivas (14,9%). A *Escherichia coli* foi a principal bactéria identificada (67%), acompanhada de espécimes de *Proteus* (12,8%) e *Klebsiella* (9,8%). O perfil de suscetibilidade geral revelou baixa sensibilidade à cefalotina (37%), à ampicilina (44,1%), à associação sulfametoxazol-trimetoprim (62,3%) e à nitrofurantoína (74,7%). Carbapenêmicos, aminoglicosídeos, cefalosporinas de 2ª e 3ª geração e amoxicilina-clavulanato apresentaram índices superiores a 80%. Quando comparados os subgrupos de uropatógenos (*E. coli* versus Não-*E. coli*), observou-se diferença significativa na sensibilidade da *E. coli* para a nitrofurantoína ( $p < 0,001$ ).

**CONCLUSÕES:** A *E. coli* foi o uropatógeno mais comumente encontrado em crianças com infecção urinária no extremo Sul do Brasil. Carbapenêmicos, aminoglicosídeos, cefalosporinas de 2ª e 3ª geração e amoxicilina-clavulanato apresentaram os melhores resultados de sensibilidade geral. Considerando o custo-benefício, devem ser consideradas como terapia antimicrobiana de primeira escolha por via oral a amoxicilina-clavulanato e a cefuroxima.

**Palavras-chave:** Infecção do trato urinário; crianças; sensibilidade a antibióticos.

**ABSTRACT**

**OBJECTIVES:** To describe the main pathogens identified in urine cultures of children with urinary tract infection and their susceptibility profile.

**METHODS:** Cross-sectional study conducted in a city in southern Brazil. It was used the electronic database of the Laboratory School of Clinical Analysis to evaluate urine cultures of children from 0 to 10 years, collected from January 2014 to December 2015, with growth of only one germ with more than  $10^5$ UFC / ml. Univariate and bivariate analyses were performed.

**RESULTS:** 3204 urine cultures were collected in the period, of which 478 were positive (14.9%). The *Escherichia coli* was the main bacterium identified (67%), accompanied by specimens of *Proteus* (12.8%) and *Klebsiella* (9.8%). The overall susceptibility profile showed low sensitivity to cephalothin (37%), to ampicillin (44.1%), to sulfamethoxazole-trimethoprim association (62.3%) and to nitrofurantoin (74.7%). Carbapenems, aminoglycosides, 2nd and 3rd generation cephalosporins and amoxicillin-clavulanate presented rates above 80%. When subgroups of uropathogens were compared (*E. coli* versus non-*E. coli*), a significant difference in the sensitivity of *E. coli* to nitrofurantoin was noticed ( $p < 0.001$ ).

**CONCLUSION:** *E. coli* was the uropathogen most commonly found in children with urinary tract infection in Southern Brazil. Carbapenems, aminoglycosides, 2nd and 3rd generation cephalosporins and amoxicillin-clavulanate presented the best results of general sensitivity. In terms of cost-benefit, it should be considered as antimicrobial therapy of first orally choice amoxicillin-clavulanate and cefuroxime.

**Key-words:** Urinary tract infection; children; sensibility to antibiotics.



## INTRODUÇÃO

A infecção do trato urinário (ITU) representa uma das principais infecções em Pediatria, com prevalência variável entre 2% a 8%, acometendo principalmente meninas, com pico de ocorrência entre o 2º e 4º ano de vida<sup>1-5</sup>. Uma vez realizado o diagnóstico clínico-laboratorial, a antibioticoterapia deve ser prontamente iniciada<sup>6-10</sup>.

As diretrizes publicadas nos últimos anos advogam o uso racional de antimicrobianos, baseado em um padrão de sensibilidade local<sup>6-9</sup>. Deve-se considerar o uso de medicamentos suficientemente específicos para os principais uropatógenos com baixa resistência (tolerável até 20%), tendo em vista a prevenção de complicações renais a curto e a longo prazo<sup>11-13</sup>.

O principal agente etiológico identificado é a *Escherichia coli*, Gram negativo cujo perfil de sensibilidade aos antimicrobianos apresenta-se com grande variação ao redor do mundo – e inclusive dentro de um mesmo país<sup>14</sup>. Na região do extremo Sul do Brasil não há artigos publicados na última década sobre a ITU em Pediatria, seu perfil microbiológico e de sensibilidade antimicrobiana, o que leva o profissional médico a basear sua conduta em um perfil de suscetibilidade de outras populações.

Assim, este estudo objetiva descrever as principais bactérias identificadas em uroculturas de crianças até 10 anos de idade, analisando o perfil de sensibilidade *in vitro* aos principais antibióticos atualmente disponíveis no Brasil, de modo a fornecer subsídios para o manejo apropriado da ITU.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de delineamento transversal desenvolvido no Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher, Criança e Adolescente da Universidade Católica de Pelotas (UCPel). Os dados foram obtidos retrospectivamente mediante banco de dados do Laboratório Escola de Análises Clínicas (LEAC), vinculado ao Hospital Universitário São Francisco de Paula (HUSFP) e ao Pronto-socorro Municipal de Pelotas (PSP), englobando uroculturas de janeiro de 2014 a dezembro de 2015.

Incluíram-se uroculturas de crianças de ambos os sexos, de zero até 10 anos completos (10 anos, 11 meses e 29 dias), coletadas por quaisquer métodos, desde que houvesse crescimento de apenas um único germe e mais de  $10^5$  UFC/mL<sup>7-9</sup>. A análise de sensibilidade das uroculturas utilizou os pontos de corte da *Clinical and Laboratory Standart Institute (CLSI)*<sup>15</sup>.

Foram estudadas as características sociodemográficas (sexo, idade, local de coleta) e dados microbiológicos (bactérias identificadas nas uroculturas e antibiograma). As informações extraídas foram transferidas para planilha pré-formatada do programa Excel, em dupla entrada, e após conferência, foram realizados os cálculos estatísticos por meio do programa Epiinfo (versão 7.1.4.0).

Os dados foram analisados por sexo e por faixa etária (< 2 meses; 2-24 meses; > 2 anos). Para todas as variáveis, foram calculadas as frequências simples; para as quantitativas, medidas de tendência central. Para comparações entre grupos de bactérias ou antibióticos e outras variáveis categóricas, utilizou-se o teste do chi-quadrado ou o teste exato de Fisher – quando aplicável<sup>16</sup>. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UCPel, com parecer registrado sob o número CAAE: 42600815.70000.5339.

## RESULTADOS

No período estudado, 3204 uroculturas de crianças entre zero e 10 anos completos foram analisadas pelo LEAC, sendo 478 (14,9%) positivas para um único patógeno e com contagem superior a  $10^5$  UFC/mL. Do total de amostras estudadas, 435 (91,1%) corresponderam a pacientes não hospitalizados e, aproximadamente, 71% foram coletadas em serviços de urgência/emergência.

A mediana de idade geral correspondeu a 2 anos e 11 meses, sendo de 1 ano para os meninos e de 3 anos e 11 meses para as meninas. Apesar de uma proporção equiparada até os 24 meses de idade – inclusive com predomínio do sexo masculino nas crianças com menos de 60 dias de vida – foi a partir dos 2 anos que o sexo feminino ganhou destaque, revelando uma relação de quase 6:1 entre os sexos (Figura 1).

As tabelas 1 e 2 detalham a distribuição dos uropatógenos identificados conforme sexo e faixa etária. A bactéria mais comumente identificada foi a *Escherichia coli* (67%), seguindo-se das do gênero *Proteus* (12,8%) e *Klebsiella* (9,8%). Apenas treze uroculturas representaram bactérias produtoras de beta-lactamase de espectro estendido (BLEE), sendo nove delas obtidas de pacientes hospitalizados; nenhum *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina foi identificado.

Em relação ao perfil geral de suscetibilidade aos antimicrobianos testados *in vitro* (Tabela 3), destacou-se a elevada resistência (> 40%) às cefalosporinas de 1ª geração e à ampicilina. Notou-se, ainda, sensibilidade intermediária à associação sulfametoxazol-trimetoprim (SMX-TMP) e à nitrofurantoína. A comparação entre os resultados de sensibilidade e resistência da *E. coli* para a nitrofurantoína em relação aos demais Gram negativos (grupo “Não-*E. coli*”) revelou uma maior suscetibilidade àquele subgrupo, com diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

Por outro lado, a análise em separado das bactérias do gênero *Proteus* revelou boa sensibilidade (> 80%) à SMX-TMP e à cefalotina, e resistência total à nitrofurantoína (100%). Ao contrário da *E. coli*, esse subgrupo é predominantemente composto por meninos (70,5%) e com mediana de idade de aproximadamente 2 anos. Entre os 2 e 24 meses de idade, 93% das amostras de *Proteus* foram sensíveis à SMX-TMP.

Em geral, comparando-se a sensibilidade da SMX-TMP entre meninos e meninas, esta foi maior para o sexo masculino ( $p < 0,001$ ). O valor final para o sexo masculino encontra-se, todavia, num patamar limítrofe (81,7%).

## DISCUSSÃO

Os achados descritos neste estudo são consistentes com os de pesquisadores nacionais e internacionais: é da *E. coli* a predominância de crescimento das uroculturas em crianças de todas as faixas etárias, numa frequência variável entre 60-80%<sup>17-22</sup>. Acomete mais meninas, numa relação entre os sexos feminino e masculino de até 8:1, conforme a faixa etária analisada<sup>3,17,19,22</sup>.

Foi evidenciado que em menores de 12 meses (e principalmente em neonatos e lactentes mais jovens) existe uma maior proporção de meninos, possivelmente pelos fatores de risco específicos citados na literatura (malformações genito-urinárias, não-circuncisão) mas não avaliados neste estudo<sup>1,3,8</sup>. Nesse grupo, existe uma relação inversamente proporcional entre os meses de vida e a identificação de outros germes, que não a *E. coli*<sup>19,22</sup>.

Quanto ao perfil de suscetibilidade, semelhantemente ao referido por outros pesquisadores brasileiros, não foi evidenciada boa sensibilidade *in vitro* da *E. Coli* às cefalosporinas de 1ª geração e à SMX-TMP<sup>21-23</sup>. Goldraich e Manfroi (2002) analisaram dados de três períodos (1986-1989; 1990-1991 e 1997) em Porto Alegre-RS, observando o aumento da resistência da *E. Coli* à SMX-TMP (de 15% entre 1990-1991 para 60% em 1997) e, no último período, sensibilidade limítrofe à cefalexina (81%)<sup>23</sup>. Em São Paulo, Guidoni et cols (2008) também observaram o crescimento da resistência da *E. coli* à SMX-TMP, comparando os períodos de 1986-1989 e 2004-2005<sup>21</sup>.

Dados mais recentes relatados por Lo et cols (2013) revelaram a *E. coli* em cerca de 70% das amostras de uroculturas de crianças atendidas num pronto-socorro no município de São Paulo, com baixa sensibilidade à ampicilina, à associação SMX-TMP e à cefalotina (43%, 58,3% e 70,4% respectivamente)<sup>22</sup>. Assim como os resultados descritos nessa pesquisa, tais achados sinalizam para um status de resistência elevada da

*E. coli* aos medicamentos utilizados como primeira linha de combate à ITU no Sistema Único de Saúde (SUS).

Conquanto tenha sido observada boa atuação da SMX-TMP frente a bactérias do gênero *Proteus*, recomenda-se cautela em sua seleção como droga de escolha no tratamento empírico da infecção urinária em crianças. Na faixa etária de predominância desse Gram negativo, grande parte dos estudos apresentam a *E. coli* como um dos uropatógenos mais comumente identificados, com baixa sensibilidade a tal associação de antimicrobianos<sup>19,22,25</sup>. Ademais, em revisão sistemática de caráter global, países em desenvolvimento apresentaram altas taxas de resistência a esse medicamento<sup>14</sup>.

Apesar das recomendações de restrição de uso terapêutico da SMX-TMP em crianças com ITU no Brasil desde décadas anteriores, estudos nacionais ainda observam alto padrão de resistência<sup>4,21-24</sup>. Tal fato pode ser compreendido pela manutenção da prescrição do medicamento na criança com cistite/pielonefrite pelo profissional de saúde, tendo em vista estar contida nas recomendações de diretrizes de entidades de importância mundial na área<sup>6-8</sup>.

Neste estudo, embora a nitrofurantoína tenha se apresentado plenamente resistente para bactérias do gênero *Proteus*, observou-se ótima atuação frente à *E. coli* – achados semelhantes a outras pesquisas realizadas na América do Sul<sup>17,22,24</sup>. Sua comercialização no Brasil sob a forma de suspensão oral, entretanto, é bastante restrita.

As medicações que apresentaram maior sensibilidade e que são disponíveis comercialmente sob a forma de solução/suspensão oral foram a ciprofloxacina, a cefuroxima e a AMX-CLV. A primeira delas tem uso restrito na faixa etária pediátrica, não sendo indicada como droga de primeira linha para ITU<sup>26</sup>. Sobre a cefuroxima, há o empecilho de não estar listada na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

(RENAME), além de ser comercializada com preço elevado<sup>27</sup>. Já a AMX-CLV detém a vantagem de constar no RENAME e possuir preço de venda em valores medianos.

Como limitações deste estudo, cita-se a impossibilidade de avaliar o uso prévio de antibióticos, a recorrência ou primeiro episódio de ITU e o método de coleta, uma vez que o banco de dados do laboratório de análises clínicas não dispunha de tais informações. Entretanto, a rotina dos serviços em questão estabelece a coleta por cateterismo vesical para as crianças sem controle esfíncteriano. A escolha do ponto de corte de crescimento de patógenos nas uroculturas em  $10^5$  UFC/mL foi assim definida por englobar o crescimento bacteriano aceitável no saco coletor e jato urinário médio<sup>7-9</sup>.

O número restrito de uroculturas em lactentes jovens e neonatos neste estudo não permitiu uma análise maior acerca do perfil de sensibilidade. Portanto, não se pode inferir sobre a melhor escolha terapêutica para esta faixa etária, com base nos dados analisados.<sup>6-10</sup>.

Por fim, tendo em vista o padrão local de sensibilidade da *E. coli*, sugere-se como terapia antimicrobiana via oral para crianças com ITU o uso da amoxicilina-clavulanato ou da cefuroxima como drogas de primeira linha. É extremamente relevante reforçar a importância da realização periódica de estudos referentes ao padrão de suscetibilidade dos uropatógenos.

## **AGRADECIMENTOS**

Os autores gostariam de agradecer ao Núcleo de Pediatria da UCPel e à equipe de bioquímicos do LEAC, representados pela Dra Michele Noedel, pelo apoio na coleta dos dados.



**REFERÊNCIAS**

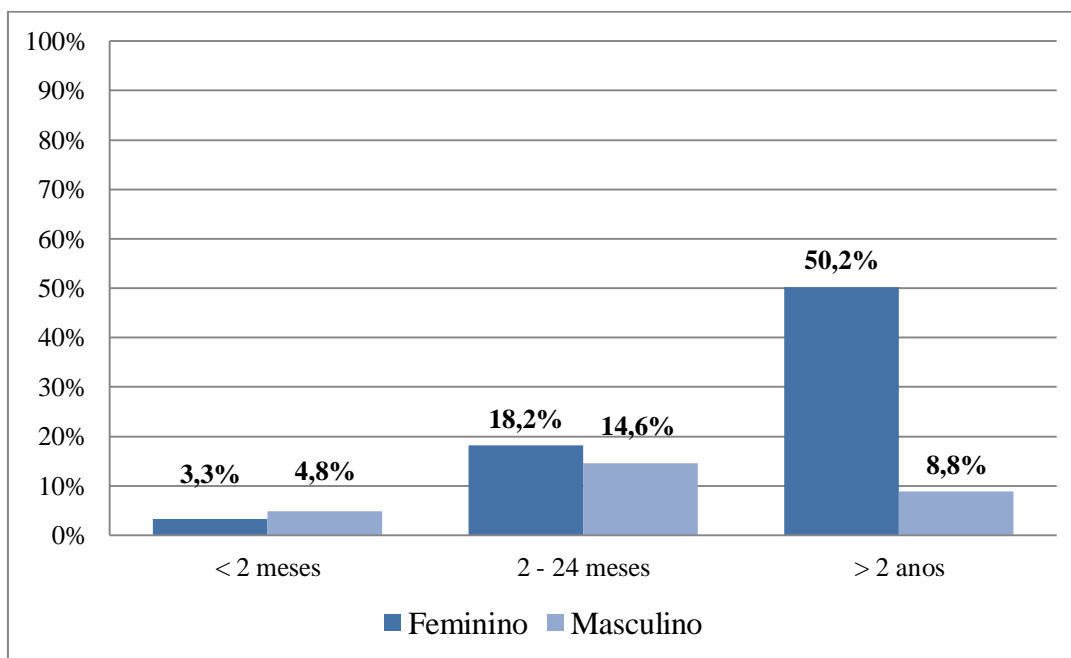
1. Hoberman A, Chao HP, Keller DM, Hickey R, Davis HW, Ellis D. Prevalence of urinary tract infection in febrile infants. *J Pediatr.*1993; 123:17-23.
2. Shaw KN, Gorelick M, McGowan KL, et al. Prevalence of urinary tract infection in febrile young children in the emergency department. *Pediatrics.* 1998; 102:e16.
3. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008; 27:302-8.
4. Guidoni EBM, Toporovski J. Urinary infection in adolescents. *J Pediatr (Rio J).* 2001; 77 (2):165-9.
5. Montini G, Tullus K, Hewitt IK: Febrile Urinary tract infections in children. *N Engl J Med.* 2011; 365:239-50.
6. World Health Organisation. Pocket book of Hospital care for children - guidelines for the management of common childhood illness. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2013. p. 184-6.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment and long-term management. NICE Clinical Guideline. 2007;54. Last update August 2013. [citado em 03 de junho de 2016]. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG54>
8. American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management; Roberts KB. Urinary tract infection: Clinical practice guideline for diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* 2011;128(3):595-610.

9. Italian Society of Pediatric Nephrology. Febrile urinary tract infections in young children: recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up. Montini G. *Acta Paediatr.* 2012; 101:451–57.
10. Simões e Silva AC, Oliveira EA. Update on the approach of urinary tract infection in childhood. *J Pediatr (Rio J).* 2015; 91:S2-10.
11. Jackson EC. Urinary Tract Infections in Children: Knowledge, Updates and a Salute to the Future. *Pediatr Rev.* 2015;36(4):153-66.
12. Shaikh N, Ewing A, Bhatnagar S. Risk of renal scarring in children with a first UTI: a systematic review. *Pediatrics.* 2010:1084–91.
13. Benador D, Benador N, Slosman D, Mermillod B, Girardin E: Are younger children at highest risk of renal sequelae after pyelonephritis? *Lancet* 1997, 349:17-9.
14. Bryce A, Hay AD, Lane IF, Thornton HV, Wootton M, Costelloe C. Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016;352:i939.
15. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement. CLSI document M100-S24. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014.
16. Barros MVG, Reis RS, Hallal PC, Florindo AA, Farias Jr JCF. Análise de dados em saúde. 3. Ed. Londrina, PR: Midiograf, 2012.
17. Gallegos J, Márquez S, Morales K, Peña A. Perfil etiológico y susceptibilidad antimicrobiana del primer episodio de infección urinaria febril. *Rev Chilena Infectol.* 2013;30(5):474-47.

18. Echeverri CV, Serna-Higuaita LM, Serrano AK, Ochoa-García C, Rosas LR, Bedoya AM, et al. Resistance profile for pathogens causing urinary tract infection in a pediatric population, and antibiotic treatment response, at a University Hospital 2010-2011. *Colomb Med.* 2014;45(1): 39-44.
19. Ghadage DP, Nale SS, Kamble DS, Muley VA, Wankhade AB, Mali RJ, et al. Study of Aetiology and Anti-biogram of Uropathogens in Children – A Retrospective Analysis. *J Clin Diagn Res.* 2014; 8(1):20-2.
20. López-Martínez B, Calderón-Jaimes E, Olivar-López V, Parra-Ortega I, Alcázar-López V, Castellanos-Cruz MC, et al. Susceptibilidad antimicrobiana de microorganismos causantes de infección de vías urinarias bajas en un hospital pediátrico. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2014; 71:339-45.
21. Guidoni EB, Berezin EN, Nigro S, Santiago NA, Benini V, Toporovski J. Antibiotic resistance patterns of pediatric community-acquired urinary infections. *Braz J Infect Dis.* 2008;12:321-3.
22. Lo DS, Shieh HH, Ragazzi SLB, Koch VHK, Martinez MB, Gilio AE. Infecção urinária comunitária: etiologia segundo idade e sexo. *J Bras Nefrol.* 2013;35(2):93-8.
23. Goldraich NP, Manfroi A. Febrile urinary tract infection: *Escherichia coli* susceptibility to oral antimicrobials. *Pediatr Nephrol.* 2002;17:173-6.
24. Lo DS, Ragazzi SLB, Gilio AE, Martinez MB. Infecção urinária em menores de 15 anos: etiologia e perfil de sensibilidade antimicrobiana em hospital geral de pediatria. *Rev Paul Pediatr.* 2010;28:299-303.

25. Peco-Antic A, Paripovic D, Buljugic S, Kruscic D, Spasojevic B, Cvetkovic M, et al. Antibiotic resistance of uropathogens in newborns and young children with acute pyelonephritis. *Srp Arh Celok Lek.* 2012; 140(3-4), 179–83.
26. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Bradley JS, Jackson MA. The Use of Systemic and Topical Fluoroquinolones. *Pediatrics.* 2011;128 (4):e1034-e1045.
27. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2013; 8ed: 200p.*

## FIGURAS

**Figura 1 – Distribuição da amostra conforme faixa etária e sexo. N =478****(Pelotas/RS – 2016).**

## TABELAS

TABELA 1 - Distribuição dos uropatógenos conforme sexo (Pelotas/RS, 2016).

SEXO	UROPATÓGENOS					
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Proteus spp</i> <sup>a</sup>	<i>Klebsiella spp</i> <sup>b</sup>	<i>Enterobacter spp</i> <sup>c</sup>	Outros Gram-negativos <sup>d</sup>	Gram-positivos <sup>e</sup>
Feminino	277 (86,6%)	18 (29,5%)	25 (53,2%)	9 (75,0%)	8 (34,8%)	6 (40,0%)
Masculino	43 (13,4%)	43 (70,5%)	22 (46,8%)	3 (25,0%)	15 (65,2%)	9 (60,0%)
<b>Total</b>	320 (67,0%)	61 (12,8%)	47 (9,8%)	12 (2,5%)	23 (4,8%)	15 (3,1%)

<sup>a</sup> *Proteus* sp (1), *P. vulgaris* (1), *P. mirabilis* (59).

<sup>b</sup> *Klebsiella* sp (2), *K. oxytoca* (10), *K. pneumoniae* (31).

<sup>c</sup> *Enterobacter cloacae* (8), *E. aerogenes* (4).

<sup>d</sup> *Morganella morganii* (9), *Pseudomonas aeruginosa* (7), *Serratia marcescens* (1), *Citrobacter* sp (1), *C. koseri* (2), *Providencia rettgeri* (3).

<sup>e</sup> *Staphylococcus aureus* (3), *S. haemolyticus* (3), *S. saprophyticus* (1), *Streptococcus* sp (3), *Enterococcus faecalis* (5).

**TABELA 2 - Distribuição dos uropatógenos conforme faixa etária (Pelotas/RS, 2016).**

Faixa etária	UROPATÓGENOS					
	n (%)					
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Proteus spp</i> <sup>a</sup>	<i>Klebsiella spp</i> <sup>b</sup>	<i>Enterobacter spp</i> <sup>c</sup>	Outros Gram-negativos <sup>d</sup>	Gram-positivos <sup>e</sup>
0-2 meses	18 (5,6%)	0 (0,0%)	13 (27,7%)	3 (25,0 %)	3 (13,0 %)	2 (13,3%)
2-24 meses	87 (27.2%)	29 (47,5%)	20 (42,5%)	6 (50,0%)	8 (34,8%)	7 (46.7%)
> 2 anos	215 (67,2%)	32 (52,5%)	14 (29,8%)	3 (25,0%)	12 (52,2%)	6 (40,0%)
<b>TOTAL</b>	320 (67,0%)	61 (12,8%)	47 (9,8%)	12 (2,5%)	23 (4,8%)	15 (3,1%)

<sup>a</sup> *Proteus* sp (1), *P. vulgaris* (1), *P. mirabilis* (59).

<sup>b</sup> *Klebsiella* sp (2), *K. oxytoca* (10), *K. pneumoniae* (31).

<sup>c</sup> *Enterobacter cloacae* (8), *E. aerogenes* (4).

<sup>d</sup> *Morganella morganii* (9), *Pseudomonas aeruginosa* (7), *Serratia marcescens* (1), *Citrobacter* sp (1), *C. koseri* (2), *Providencia rettgeri* (3).

<sup>e</sup> *Staphylococcus aureus* (3), *S. haemolyticus* (3), *S. saprophyticus* (1), *Streptococcus* sp (3), *Enterococcus faecalis* (5).

**TABELA 3 - Perfil de sensibilidade geral e dos principais Gram negativos aos antimicrobianos (Pelotas/RS, 2016).**

ANTIMICROBIANOS	UROPATÓGENOS			GERAL
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Proteus spp</i>	<i>Klebsiella spp</i>	
Amicacina	99,4%	100,0%	97,9%	99,1%
Amoxicilina-clavulanato	89,4%	92,7%	62,8%	82,8%
Ampicilina	44,1%	73,8%	0,0%	41,8%
Ampicilina-sulbactam	28,6%	50,0%	33,3%	29,2%
Cefalotina	37,0%	83,3%	53,6%	42,9%
Cefazolina	72,2%	11,1%	35,7%	55,8%
Cefepime	91,7%	100,0%	50,0%	85,9%
Cefotaxima	96,3%	100,0%	66,7%	94,7%
Cefoxitina	92,4%	91,7%	64,3%	85,4%
Ceftazidime	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Ceftriaxone	92,4%	93,2%	72,2%	88,0%
Cefuroxima	94,4%	93,0%	80,0%	89,6%
Ciprofloxacina	95,6%	100,0%	80,9%	94,6%
Gentamicina	95,6%	96,5%	80,4%	94,0%
Imipenem	100,0%	100,0%	100,0%	98,5%
Levofloxacino	99,7%	100,0%	89,1%	95,9%
Meropenem	100,0%	100,0%	100,0%	98,7%
Nitrofurantoína	97,1%	0,0%	44,7%	74,7%
Piperacilina-tazobactam	95,1%	100,0%	68,8%	91,8%
Sulfametoxazol-trimetoprim	62,3%	91,8%	84,8%	69,8%
Tobramicina	92,1%	100,0%	75,0%	91,7%



## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Inúmeras foram as dificuldades encontradas para dar andamento ao projeto e realizar todos os objetivos propostos. Inicialmente, apenas dois laboratórios se negaram a participar da pesquisa; com o decorrer do estudo, todavia, outros não conseguiram fornecer os dados solicitados em tempo hábil, tornando inviável a análise da amostragem populacional. Assim sendo, optou-se por estreitar o foco do estudo no LEAC, laboratório responsável pelas análises do PSP e serviços de Pediatria do HUSFP e da UCPel, locais de maior volume de uroculturas da cidade, recebendo inclusive crianças de municípios circunvizinhos.

No tocante às hipóteses aventadas no projeto inicial, observa-se que:

- HIPÓTESE 1: “A *Escherichia coli* será a principal bactéria encontrada na população pediátrica com ITU na cidade de Pelotas, seguida de outros germes Gram negativos: *Klebsiella sp.*, *Proteus sp.*”.

Os resultados obtidos confirmaram tal hipótese, com predomínio da *E. coli* em quase 70% das uroculturas, seguida de espécimes de *Proteus* e *Klebsiella*.

- HIPÓTESE 2: “O perfil de suscetibilidade dos principais uropatógenos apresentará alta sensibilidade à nitrofurantoína e às cefalosporinas de terceira geração; moderada sensibilidade às cefalosporinas de primeira e segunda geração; altas taxas de resistência à amoxicilina e às associações AMX-CLV e SMX-TMP”.

Em termos gerais, o estudo não confirmou a alta sensibilidade dos uropatógenos à nitrofurantoína nem a alta resistência à AMX-CLV. Cefalosporinas de 2ª geração apresentaram alta sensibilidade enquanto que as de 1ª geração revelaram alta resistência, em discordância à hipótese sugerida. As análises realizadas ratificaram a sensibilidade elevada às cefalosporinas de 3ª geração, e baixa à associação SMX-TMP. Pela padronização dos equipamentos do LEAC em conformidade com as regras do CLSI, a análise da concentração inibitória mínima realizada para a ampicilina deve ser expandida para a amoxicilina; assim, observou-se percentual reduzido de suscetibilidade, concordando com a hipótese proposta.

- HIPÓTESE 3: *“As meninas representarão o grupo de crianças com maior frequência de uroculturas positivas. O sexo masculino terá maior predominância na faixa etária abaixo de 1 ano. Em termos gerais, a mediana de idade estará em torno do 3º e 4º ano de vida”.*

Os achados do estudo confirmaram o predomínio do sexo feminino sobre o masculino, com uma proporção entre os sexos de até 6:1 na faixa etária acima de 2 anos de idade. A mediana de idade geral foi 2 anos e 11 meses, um pouco abaixo do valor esperado no projeto inicial. Meninos apresentaram uroculturas positivas mais frequentemente apenas no período neonatal e até os 2 meses de vida, porém com alta proporção até os 24 meses de idade em relação ao sexo feminino.

Percebe-se a importância do estudo desenvolvido para a saúde das crianças, principalmente por sugerir um padrão de resistência elevado a antibióticos de uso comum para o tratamento de ITU em crianças, e por recomendar a inclusão de outros não habituais para tal terapêutica. O estudo deve avançar com o término da coleta dos dados dos demais laboratórios.

Esta atividade de pesquisa deve ser periodicamente revisada, tendo em vista as mudanças no perfil de sensibilidade de acordo, com o aparecimento de germes cada vez mais resistentes aos antimicrobianos usuais.

**ANEXOS**

**ANEXO A****Lista dos laboratórios de Análises Clínicas da cidade de Pelotas convidados:**

1. ANTONELLO
2. ARY COSTA
3. BEM ME QUER
4. BIRCK
5. CHECK-UP
6. DR MANOEL MAIA
7. DR ROUGET PEREZ
8. LEAC
9. LEIVAS LANG
10. MAURÍCIO GUIMARÃES VIP
11. NOVARA
12. OSWALDO CRUZ
13. SANCTI
14. UNIÃO
15. UNIMED PELOTAS



## ANEXO C

**TERMO DE AUTORIZAÇÃO DOS LABORATÓRIOS (Modelo)****Termo de Autorização para Utilização dos Dados Laboratoriais****PERFIL DE SUSCETIBILIDADE ANTIMICROBIANA DOS UROPATÓGENOS IDENTIFICADOS EM UROCULTURAS DE CRIANÇAS NO SUL DO BRASIL**

- I - Esta pesquisa tem o objetivo de identificar os principais agentes causadores de infecção do trato urinário em crianças de 02 meses de idade até 11 anos incompletos na cidade de Pelotas, e analisar seu perfil de sensibilidade e resistência aos principais antibióticos.
- II - Para realização deste trabalho, todos os laboratórios de análises clínicas da cidade de Pelotas serão convidados a participar da pesquisa, sem incentivo financeiro algum, por um período de seis meses, a partir da aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Católica de Pelotas-UCPel. No período de estudo, semanalmente, um dos pesquisadores envolvidos no projeto se dirigirá aos laboratórios participantes e coletará os dados referentes aos resultados positivos de urocultura: sexo da criança, idade, método de coleta e antibiograma. Tais dados a serem coletados serão referentes ao período de janeiro do ano corrente, até seis meses após a aprovação do trabalho pelo Comitê de Ética da UCPel. Ao final da investigação, os resultados serão divulgados a todos os participantes (pesquisadores, laboratórios de análises clínicas, comunidade científica) e à Secretaria Municipal de Saúde da cidade Pelotas, a fim de que os dados sirvam para melhoria no cuidado da população pediátrica. Os dados de cada laboratório participante não serão expostos isoladamente.
- III - Esclarecemos que o presente projeto de pesquisa não envolve contato direto com pacientes; haverá apenas a coleta dos resultados daquelas uroculturas positivas, com seus respectivos dados sociodemográficos registrados pelos laboratórios de análises clínicas. Não haverá coleta de espécimes biológicas ou contato direto com as crianças ou seus responsáveis por solicitação direta dos pesquisadores; o material coletado fará parte da rotina diagnóstica dos médicos da cidade. O acesso a que esta pesquisa solicita permissão se refere exclusivamente aos resultados encontrados e registrados no banco de dados de cada laboratório participante. Por isso, os riscos envolvidos no trabalho serão mínimos, e os benefícios do conhecimento do perfil de suscetibilidade antimicrobiana extrapolados para a coletividade.
- IV - Este estudo não possui financiamento de nenhuma entidade, sendo custeada especificamente por seus pesquisadores. Não haverá aumento de gastos ou custos para os laboratórios de análises clínicas que aceitarem participar deste projeto, assim como não haverá repasse de verbas ou financiamentos outros como estímulo à vinculação dos mesmos a esta pesquisa.
- V - Caso seja de vosso interesse, a recusa na participação do projeto poderá ser retirada a qualquer momento, bastando apenas contato via telefone ou por email com qualquer um dos pesquisadores envolvidos no projeto. Em caso de dúvidas

gerais ou específicas, o contato também poderá ser realizado por qualquer um dos métodos outrora citados.

Pelo presente Termo de Autorização para Utilização dos Dados Laboratoriais, declaro que autorizo a participação do \_\_\_\_\_ neste projeto de pesquisa, pois fui informado, de forma clara e detalhada, livre de qualquer forma de constrangimento e coerção, dos objetivos, da justificativa, dos procedimentos, dos riscos e benefícios envolvidos diretamente neste estudo.

Fui, igualmente, informado:

- da garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida a cerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa;
- da liberdade de retirar meu consentimento, a qualquer momento, e deixar de participar do estudo;
- da garantia de que o laboratório não será identificado quando da divulgação dos resultados, e que as informações obtidas serão utilizadas apenas para fins científicos vinculados ao presente projeto de pesquisa.

Os pesquisadores responsáveis por este Projeto de Pesquisa são o Dr. **Paulo R. S. L. Patriota** (fone: 9954-5150; email: paulo.patriota@gmail.com) – aluno do Mestrado Profissionalizante em Saúde da Criança, Mulher e Adolescente – e sua orientadora, a Prof<sup>a</sup>. Dra. **Elaine Albernaz**.

O presente documento foi assinado em duas vias de igual teor, ficando uma com o representante legal do laboratório \_\_\_\_\_ e outra com o pesquisador responsável.

Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Responsável pelo Laboratório

\_\_\_\_\_  
Paulo R. S. L. Patriota - Pesquisador responsável



## ANEXO D

## CARTA DE APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

## DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** PERFIL DE SUSCETIBILIDADE ANTIMICROBIANA DOS UROPATÓGENOS IDENTIFICADOS EM UROCULTURAS DE CRIANÇAS NO SUL DO BRASIL

**Pesquisador:** PAULO ROBERTO DA SILVA LUCENA PATRIOTA

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 42600815.7.0000.5339

**Instituição Proponente:** Universidade Católica de Pelotas - UCPEL

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

## DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.004.218

**Data da Relatoria:** 26/03/2015

**Apresentação do Projeto:**

A proposta é clara, bem redigida e possui objetivos bem estabelecidos e passíveis de serem verificados.

**Objetivo da Pesquisa:**

Descrever o perfil de uropatógenos em uroculturas de crianças entre 2 meses e 11 anos de idade, bem como o perfil de sensibilidade antimicrobiana de cada patógeno, mediante análise dos resultados das uroculturas realizadas em laboratórios de análises clínicas da cidade de Pelotas, RS.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Não existe risco adicional na proposta da pesquisa, já que serão avaliados apenas os resultados dos exames que forem solicitados por médicos durante a rotina diagnóstica habitual.

O benefício resulta da obtenção de dados que informem os médicos sobre patógenos mais prováveis na nossa região e sua respectiva susceptibilidade antimicrobiana.

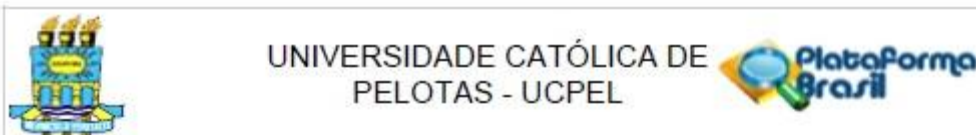
**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Ok

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os autores propõem que haja dispensa do TCLE pelo fato de ser um estudo de resultados de exame, sem haver contato com o material biológico ou com o próprio indivíduo.

**Endereço:** Rua Felix da Cunha, 412  
**Bairro:** Centro **CEP:** 96.010-000  
**UF:** RS **Município:** PELOTAS  
**Telefone:** (53)2128-8012 **Fax:** (53)2128-8298 **E-mail:** cep@ucpel.tche.br



Continuação do Parecer: 1.004.218

**Recomendações:**

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Ok

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

PELOTAS, 30 de Março de 2015

---

Assinado por:  
**RICARDO AZEVEDO DA SILVA**  
(Coordenador)

Endereço: Rua Felix da Cunha, 412  
Bairro: Centro CEP: 96.010-000  
UF: RS Município: PELOTAS  
Telefone: (53)2128-8012 Fax: (53)2128-8298 E-mail: cep@ucpel.tche.br

## ANEXO E

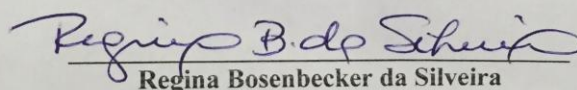
CARTA DE APROVAÇÃO DO PROTOCOLO ASSISTENCIAL PELA  
COORDENAÇÃO DOS SETORES DE PEDIATRIA DO PSP E HUSFP

## DECLARAÇÃO

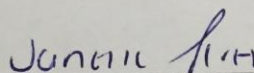
Declaramos para os devidos fins que o médico Dr. Paulo R. S. L. Patriota, aluno do Mestrado Profissional em Saúde da Mulher, Criança e Adolescente, apresentou os resultados da pesquisa intitulada “Perfil de suscetibilidade antimicrobiana dos uropatógenos identificados em uroculturas de crianças no Sul do Brasil”.

Outrossim, declaramos que foi aprovado o protocolo clínico para tratamento da Infecção do Trato Urinário (ITU) em crianças, baseado no perfil de sensibilidade demonstrada nos 2 anos de coleta da pesquisa, a ser instituído a partir desta data nos serviços de Pediatria da Universidade Católica de Pelotas(UCPel) e Hospital Universitário São Francisco de Paula (HUSFP) e no Pronto-socorro municipal de Pelotas (PSP)

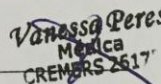
Pelotas, 22 de março de 2016.

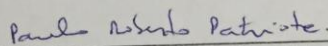


Regina Bosenbecker da Silveira  
Coordenadora do Núcleo de Pediatria da UCPel/HUSFP



Vanessa Peres  
Coordenadora do setor de Pediatria do PSP





Paulo R. S. L. Patriota  
Aluno do Mestrado Profissional em Saúde da Mulher, Criança e Adolescente



## ANEXO F

## INSTRUÇÕES AOS AUTORES PARA PUBLICAÇÃO NO JORNAL DE PEDIATRIA

## Jornal de Pediatria | Instruções aos autores

O Jornal de Pediatria é a publicação científica da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), com circulação regular desde 1934. Todo o conteúdo do Jornal de Pediatria está disponível em português e inglês no site <http://www.jpmed.com.br>, que é de livre acesso. O Jornal de Pediatria é indexado pelo Index Medicus/MEDLINE (<http://www.pubmed.gov>), SciELO (<http://www.scielo.org>), LILACS (<http://www.bireme.br/abd/P/lilacs.htm>), EMBASE/Excerpta Medica (<http://www.embase.com>), Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) Data Bases (<http://www.siic.salud.com>), Medical Research Index (<http://www.purple-health.com/medical-research-index.htm>) e University Microfilms International.

O Jornal de Pediatria publica resultados de investigação clínica em pediatria e, excepcionalmente, de investigação científica básica. Aceita-se a submissão de artigos em português e inglês. Na versão impressa da revista, os artigos são publicados em inglês. No site, todos os artigos são publicados em português e inglês, tanto em HTML quanto em PDF. A grafia adotada é a do inglês americano. Por isso, recomenda-se que os autores utilizem a língua com a qual se sintam mais confortáveis e confiantes de que se comunicam com mais clareza. Se um determinado artigo foi escrito originalmente em português, não deve ser submetido em inglês, a não ser que se trate de uma tradução com qualidade profissional.

Observação importante: A língua oficial de publicação do Jornal de Pediatria é o inglês e todo o site de submissão é apresentado exclusivamente em inglês.

**Processo de revisão (Peer review)**

Todo o conteúdo publicado pelo Jornal de Pediatria passa por processo de revisão por especialistas (peer review). Cada artigo submetido para apreciação é encaminhado aos editores, que fazem uma revisão inicial quanto aos padrões mínimos de exigência do Jornal de Pediatria e ao atendimento de todas as normas requeridas para envio dos originais. A seguir, remetem o artigo a dois revisores especialistas na área pertinente, selecionados de um cadastro de revisores. Os revisores são sempre de instituições diferentes da instituição de origem do artigo e são cegos quanto à identidade dos autores e ao local de origem do trabalho. Após receber ambos os pareceres, o Conselho Editorial os avalia e decide pela aceitação do artigo sem modificações, pela recusa ou pela devolução aos autores com as sugestões de modificações. Conforme a necessidade, um determinado artigo pode retornar várias vezes aos autores para esclarecimentos e, a qualquer momento, pode ter sua recusa determinada. Cada versão é sempre analisada pelo Conselho Editorial, que detém o poder da decisão final.

**Tipos de artigos publicados**

O Jornal de Pediatria aceita a submissão espontânea de artigos originais, artigos especiais e cartas ao editor.

**Artigos originais** incluem estudos controlados e randomizados, estudos de testes diagnósticos e de triagem e outros estudos descritivos e de intervenção, bem como pesquisa básica com animais de laboratório. O texto deve ter no máximo 3.000 palavras, excluindo tabelas e referências; o número de referências não deve exceder 30. O número total de tabelas e figuras não pode ser maior do que quatro.

Artigos que relatam ensaios clínicos com intervenção terapêutica (clinical trials) devem ser registrados em um dos Registros de En-

saio Clínicos listados pela Organização Mundial da Saúde e pelo International Committee of Medical Journal Editors. Na ausência de um registro latino-americano, o Jornal de Pediatria sugere que os autores utilizem o registro [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), dos National Institutes of Health (NIH). O número de identificação deve ser apresentado ao final do resumo.

**Artigos especiais** são textos não classificáveis nas demais categorias, que o Conselho Editorial julgue de especial relevância. Sua revisão admite critérios próprios, não havendo limite de tamanho ou exigências prévias quanto à bibliografia.

**Cartas ao editor** devem comentar, discutir ou criticar artigos publicados no Jornal de Pediatria. O tamanho máximo é de 1.000 palavras, incluindo no máximo seis referências bibliográficas. Sempre que possível, uma resposta dos autores será publicada junto com a carta.

São publicados, mediante convite, editoriais, comentários e artigos de revisão. Autores não convidados podem também submeter ao Conselho Editorial uma proposta para publicação de artigos dessas classificações.

**Editoriais e comentários**, que geralmente se referem a artigos selecionados, são encomendados a autoridades em áreas específicas. O Conselho Editorial também analisa propostas de comentários submetidas espontaneamente.

**Artigos de revisão** são avaliações críticas e ordenadas da literatura em relação a temas de importância clínica, com ênfase em fatores como causas e prevenção de doenças, seu diagnóstico, tratamento e prognóstico - em geral são escritos, mediante convite, por profissionais de reconhecida experiência. Meta-análises são incluídas nesta categoria. Autores não convidados podem também submeter ao Conselho Editorial uma proposta de artigo de revisão, com um roteiro. Se aprovado, o autor pode desenvolver o roteiro e submetê-lo para publicação. Artigos de revisão devem limitar-se a 6.000 palavras, excluindo referências e tabelas. As referências bibliográficas devem ser atuais e em número mínimo de 30.

**Orientações gerais**

O arquivo original - incluindo tabelas, ilustrações e referências bibliográficas - deve estar em conformidade com os "Requisitos Uniformes para Originais Submetidos a Revistas Biomédicas", publicado pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (<http://www.icmje.org>).

Cada seção deve ser iniciada em nova página, na seguinte ordem: página de rosto, resumo em português, resumo em inglês, texto, agradecimentos, referências bibliográficas, tabelas (cada tabela completa, com título e notas de rodapé, em página separada), figuras (cada figura completa, com título e notas de rodapé, em página separada) e legendas das figuras.

A seguir, as principais orientações sobre cada seção:

**Página de rosto**

A página de rosto deve conter todas as seguintes informações:

a) título do artigo, conciso e informativo, evitando termos supérfluos e abreviaturas; evitar também a indicação do local e da cidade onde o estudo foi realizado;



## Instruções aos autores

- b) título abreviado (para constar no topo das páginas), com máximo de 50 caracteres, contando os espaços;
- c) nome de cada um dos autores (primeiro nome e o último sobrenome; todos os demais nomes aparecem como iniciais);
- d) apenas a titulação mais importante de cada autor;
- e) endereço eletrônico de cada autor;
- f) informar se cada um dos autores possui currículo cadastrado na plataforma Lattes do CNPq;
- g) a contribuição específica de cada autor para o estudo;
- h) declaração de conflito de interesse (escrever “nada a declarar” ou a revelação clara de quaisquer interesses econômicos ou de outra natureza que poderiam causar constrangimento se conhecidos depois da publicação do artigo);
- i) definição de instituição ou serviço oficial ao qual o trabalho está vinculado para fins de registro no banco de dados do Index Medicus/MEDLINE;
- j) nome, endereço, telefone, fax e endereço eletrônico do autor responsável pela correspondência;
- k) nome, endereço, telefone, fax e endereço eletrônico do autor responsável pelos contatos pré-publicação;
- l) fonte financiadora ou fornecedora de equipamento e materiais, quando for o caso;
- m) contagem total das palavras do texto, excluindo resumo, agradecimentos, referências bibliográficas, tabelas e legendas das figuras;
- n) contagem total das palavras do resumo;
- o) número de tabelas e figuras.

**Resumo**

O resumo deve ter no máximo 250 palavras ou 1.400 caracteres, evitando o uso de abreviaturas. Não se devem colocar no resumo palavras que identifiquem a instituição ou cidade onde foi feito o artigo, para facilitar a revisão cega. Todas as informações que aparecem no resumo devem aparecer também no artigo. O resumo deve ser estruturado conforme descrito a seguir:

**Resumo de artigo original**

**Objetivo:** informar por que o estudo foi iniciado e quais foram as hipóteses iniciais, se houve alguma. Definir precisamente qual foi o objetivo principal e informar somente os objetivos secundários mais relevantes.

**Métodos:** informar sobre o delineamento do estudo (definir, se pertinente, se o estudo é randomizado, cego, prospectivo, etc.), o contexto ou local (definir, se pertinente, o nível de atendimento, se primário, secundário ou terciário, clínica privada, institucional, etc.), os pacientes ou participantes (definir critérios de seleção, número de casos no início e fim do estudo, etc.), as intervenções (descrever as características essenciais, incluindo métodos e duração) e os critérios de mensuração do desfecho.

**Resultados:** informar os principais dados, intervalos de confiança e significância estatística dos achados.

**Conclusões:** apresentar apenas aquelas apoiadas pelos dados do estudo e que contemplem os objetivos, bem como sua aplicação prática, dando ênfase igual a achados positivos e negativos que tenham méritos científicos similares.

**Resumo de artigo de revisão**

**Objetivo:** informar por que a revisão da literatura foi feita, indicando se enfatiza algum fator em especial, como causa, prevenção, diagnóstico, tratamento ou prognóstico.

**Fontes dos dados:** descrever as fontes da pesquisa, definindo as bases de dados e os anos pesquisados. Informar sucintamente os critérios de seleção de artigos e os métodos de extração e avaliação da qualidade das informações.

**Síntese dos dados:** informar os principais resultados da pesquisa, sejam quantitativos ou qualitativos.

**Conclusões:** apresentar as conclusões e suas aplicações clínicas, limitando generalizações ao escopo do assunto em revisão.

Após o resumo, inclua de três a seis palavras-chave que serão usadas para indexação. Utilize termos do Medical Subject Headings (MeSH), disponíveis em <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>. Quando não estiverem disponíveis descritores adequados, é possível utilizar termos novos.

**Abreviaturas**

Devem ser evitadas, pois prejudicam a leitura confortável do texto. Quando usadas, devem ser definidas ao serem mencionadas pela primeira vez. Jamais devem aparecer no título e nos resumos.

**Texto**

O texto dos artigos originais deve conter as seguintes seções, cada uma com seu respectivo subtítulo:

**a) Introdução:** sucinta, citando apenas referências estritamente pertinentes para mostrar a importância do tema e justificar o trabalho. Ao final da introdução, os objetivos do estudo devem ser claramente descritos.

**b) Métodos:** descrever a população estudada, a amostra e os critérios de seleção; definir claramente as variáveis e detalhar a análise estatística; incluir referências padronizadas sobre os métodos estatísticos e informação de eventuais programas de computação. Procedimentos, produtos e equipamentos utilizados devem ser descritos com detalhes suficientes para permitir a reprodução do estudo. É obrigatória a inclusão de declaração de que todos os procedimentos tenham sido aprovados pelo comitê de ética em pesquisa da instituição a que se vinculam os autores ou, na falta deste, por outro comitê de ética em pesquisa indicado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Ministério da Saúde.

**c) Resultados:** devem ser apresentados de maneira clara, objetiva e em sequência lógica. As informações contidas em tabelas ou figuras não devem ser repetidas no texto. Usar gráficos em vez de tabelas com um número muito grande de dados.

**d) Discussão:** deve interpretar os resultados e compará-los com os dados já descritos na literatura, enfatizando os aspectos novos e importantes do estudo. Discutir as implicações dos achados e suas limitações, bem como a necessidade de pesquisas adicionais. As conclusões devem ser apresentadas no final da discussão, levando em consideração os objetivos do trabalho. Relacionar as conclusões aos objetivos iniciais do estudo, evitando assertivas não apoiadas pelos achados e dando ênfase igual a achados positivos e negativos que tenham méritos científicos similares. Incluir recomendações, quando pertinentes.

O texto de artigos de revisão não obedece a um esquema rígido de seções. Sugere-se uma introdução breve, em que os autores explicam qual a importância da revisão para a prática pediátrica, à luz da literatura médica. Não é necessário descrever os méto-

dos de seleção e extração dos dados, passando logo para a sua síntese, que, entretanto, deve apresentar todas as informações pertinentes em detalhe. A seção de conclusões deve correlacionar as ideias principais da revisão com as possíveis aplicações clínicas, limitando generalizações aos domínios da revisão.

#### Agradecimentos

Devem ser breves e objetivos, somente a pessoas ou instituições que contribuíram significativamente para o estudo, mas que não tenham preenchido os critérios de autoria. Integrantes da lista de agradecimento devem dar sua autorização por escrito para a divulgação de seus nomes, uma vez que os leitores podem supor seu endosso às conclusões do estudo.

#### Referências bibliográficas

As referências devem ser formatadas no estilo Vancouver, também conhecido como o estilo Uniform Requirements, que é baseado em um dos estilos do American National Standards Institute, adaptado pela U.S. National Library of Medicine (NLM) para suas bases de dados. Os autores devem consultar Citing Medicine, The NLM Style Guide for Authors, Editors, and Publishers (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=citmed>) para informações sobre os formatos recomendados para uma variedade de tipos de referências. Podem também consultar o site “sample references” ([http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)), que contém uma lista de exemplos extraídos ou baseados em Citing Medicine, para uso geral facilitado; essas amostras de referências são mantidas pela NLM.

As referências bibliográficas devem ser numeradas e ordenadas segundo a ordem de aparecimento no texto, no qual devem ser identificadas pelos algarismos arábicos respectivos sobrescritos. Para listar as referências, não utilize o recurso de notas de fim ou notas de rodapé do Word.

Artigos aceitos para publicação, mas ainda não publicados, podem ser citados desde que indicando a revista e que estão “no prelo”. Observações não publicadas e comunicações pessoais não podem ser citadas como referências; se for imprescindível a inclusão de informações dessa natureza no artigo, elas devem ser seguidas pela observação “observação não publicada” ou “comunicação pessoal” entre parênteses no corpo do artigo.

Os títulos dos periódicos devem ser abreviados conforme recomenda o Index Medicus; uma lista com suas respectivas abreviaturas pode ser obtida através da publicação da NLM “List of Serials Indexed for Online Users”, disponível no endereço <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lsiou.html>. Para informações mais detalhadas, consulte os “Requisitos Uniformes para Originais Submetidos a Revistas Biomédicas”. Este documento está disponível em <http://www.icmjje.org/>.

Abaixo, apresentamos alguns exemplos do modelo adotado pelo Jornal de Pediatria:

#### Artigos em periódicos:

##### 1. Até seis autores:

Araújo LA, Silva LR, Mendes FA. Digestive tract neural control and gastrointestinal disorders in cerebral palsy. *J Pediatr* (Rio J). 2012;88:455-64.

##### 2. Mais de seis autores:

Ribeiro MA, Silva MT, Ribeiro JD, Moreira MM, Almeida CC, Almeida-Junior AA, et al. Volumetric capnography as a tool to detect early peripheral lung obstruction in cystic fibrosis patients. *J Pediatr* (Rio J). 2012;88:509-17.

##### 3. Organização como autor:

Mercier CE, Dunn MS, Ferrelli KR, Howard DB, Soll RF; Vermont Oxford Network ELBW Infant Follow-Up Study Group. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants from the Vermont Oxford network: 1998-2003. *Neonatology*. 2010;97:329-38.

##### 4. Sem autor:

Informed consent, parental permission, and assent in pediatric practice. Committee on Bioethics, American Academy of Pediatrics. *Pediatrics*. 1995;95:314-7.

##### 5. Artigos com publicação eletrônica ainda sem publicação impressa:

Carvalho CG, Ribeiro MR, Bonilha MM, Fernandes Jr M, Procianny RS, Silveira RC. Use of off-label and unlicensed drugs in the neonatal intensive care unit and its association with severity scores. *J Pediatr* (Rio J). 2012 Oct 30. [Epub ahead of print]

#### Livros:

Blumer JL, Reed MD. Principles of neonatal pharmacology. In: Yaffe SJ, Aranda JV, eds. *Neonatal and Pediatric Pharmacology*. 3rd ed. Baltimore: Lippincott, Williams and Wilkins; 2005. p. 146-58.

#### Trabalhos acadêmicos:

Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant, MI: Central Michigan University; 2002.

#### CD-ROM:

Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

#### Homepage/website:

R Development Core Team [Internet]. R: A language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2003 [cited 2011 Oct 21]. Available from: <http://www.R-project.org>

#### Documentos do Ministério da Saúde:

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde: cuidados gerais. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. v. 1. 192p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

#### Apresentação de trabalho:

Bugni VM, Okamoto KY, Ozaki LS, Teles FM, Molina J, Bueno VC, et al. Development of a questionnaire for early detection of factors associated to the adherence to treatment of children and adolescents with chronic rheumatic diseases - “the Pediatric Rheumatology Adherence Questionnaire (PRAQ)”. Paper presented at the ACR/ARHP Annual Meeting; November 5-9, 2011; Chicago, IL.

#### Tabelas

Cada tabela deve ser apresentada em folha separada, numerada na ordem de aparecimento no texto, e conter um título sucinto, porém explicativo. Todas as explicações devem ser apresentadas em notas de rodapé e não no título, identificadas com letras sobrescritas em ordem alfabética. Não sublinhar ou desenhar linhas dentro das tabelas e não usar espaços para separar colunas. Não usar espaço em qualquer lado do símbolo ±.

**Figuras (fotografias, desenhos, gráficos, etc.)**

Todas as figuras devem ser numeradas na ordem de aparecimento no texto. Todas as explicações devem ser apresentadas nas legendas, inclusive acerca das abreviaturas utilizadas. Figuras reproduzidas de outras fontes já publicadas devem indicar esta condição na legenda, assim como devem ser acompanhadas por uma carta de permissão do detentor dos direitos. Fotos não devem permitir a identificação do paciente; tarjas cobrindo os olhos podem não constituir proteção adequada. Caso exista a possibilidade de identificação, é obrigatória a inclusão de documento escrito fornecendo consentimento livre e esclarecido para a publicação. Microfotografias devem apresentar escalas internas e setas que contrastem com o fundo.

As ilustrações são aceitas em cores para publicação no site. Contudo, todas as figuras serão vertidas para o preto e branco na versão impressa. Caso os autores julguem essencial que uma determinada imagem seja colorida mesmo na versão impressa, solicita-se um contato especial com os editores. Imagens geradas em computador, como gráficos, devem ser anexadas sob a forma de arquivos nos formatos .jpg, .gif ou .tif, com resolução mínima de 300 dpi, para possibilitar uma impressão nítida; na versão eletrônica, a resolução será ajustada para 72 dpi. Gráficos devem ser apresentados somente em duas dimensões, em qualquer circunstância. Desenhos, fotografias ou quaisquer ilustrações que tenham sido digitalizadas por escaneamento podem não apresentar grau de resolução adequado para a versão impressa da revista; assim, é preferível que sejam enviadas em versão impressa original (qualidade profissional, a nanquim ou impressora com resolução gráfica superior a 300 dpi). Nesses casos, no verso de cada figura deve ser colada uma etiqueta com o seu número, o nome do primeiro autor e uma seta indicando o lado para cima.

**Legendas das figuras**

Devem ser apresentadas em página própria, devidamente identificadas com os respectivos números.

**Lista de verificação**

Como parte do processo de submissão, os autores são solicitados a indicar sua concordância com todos os itens abaixo; a submissão pode ser devolvida aos autores que não aderirem a estas diretrizes.

1. Todos os autores concordam plenamente com a Nota de Copyright.
2. O arquivo de submissão foi salvo como um documento do Microsoft Word.
3. A página de rosto contém todas as informações requeridas, conforme especificado nas diretrizes aos autores.
4. O resumo e as palavras-chave estão na língua de submissão (inglês ou português), seguindo a página de rosto.
5. O texto é todo apresentado em espaço duplo, utiliza fonte tamanho 12 e itálico em vez de sublinhado para indicar ênfase (exceto em endereços da internet). Todas as tabelas, figuras e legendas estão numeradas na ordem em que aparecem no texto e foram colocadas cada uma em página separada, seguindo as referências, no fim do arquivo.
6. O texto segue as exigências de estilo e bibliografia descritas nas normas de publicação.
7. As referências estão apresentadas no chamado estilo de Vancouver e numeradas consecutivamente na ordem em que aparecem no texto.
8. Informações acerca da aprovação do estudo por um conselho de ética em pesquisa são claramente apresentadas no texto, na seção de métodos.
9. Todos os endereços da internet apresentados no texto (p.ex., <http://www.sbp.com.br>) estão ativos e prontos para serem clicados.