

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA  
SAÚDE**

**Monice Santana dos Santos**

**Avaliação do índice inflamatório urinário  
na triagem de infecção do trato urinário em  
pacientes transplantados e não  
transplantados**

**UFCSPA**

**Universidade Federal de Ciências da Saúde  
de Porto Alegre**

**Porto Alegre  
2023**

**Monice Santana dos Santos**

**Avaliação do índice inflamatório urinário na triagem de infecção do trato  
urinário em pacientes transplantados e não transplantados**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Liane Nanci Rotta

Coorientador: Prof<sup>º</sup> Dr. José Antônio Tesser Poloni

**Porto Alegre**

**2023**

#### Catlogação na Publicação

Santos, Monice Santana dos

Avaliação do índice inflamatório urinário na triagem de infecção do trato urinário em pacientes transplantados e não transplantados / Monice Santana dos Santos. -- 2023.

40 p. : 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2023.

Orientador(a): Liane Nanci Rotta ; coorientador(a): José Antônio Tesser Poloni.

1. Infecções Urinárias. 2. Transplantados. 3. Técnicas de Laboratório Clínico. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Dedico essa dissertação à minha família,  
em especial, ao meu filho Martin.

## **AGRADECIMENTOS**

Trilhar este caminho só foi possível com o apoio, dedicação, incentivo e força de várias pessoas, a quem dedico especialmente este projeto.

Agradeço à minha orientadora, professora Liane Rotta, por ter aceitado me orientar. O seu empenho, conhecimento, dedicação, exigência e ao mesmo tempo, paciência, foram essenciais para conclusão deste projeto, sem o qual não teria conseguido concluir esta difícil tarefa. Obrigada professora Liane por não me deixar desistir.

Agradeço as minhas colegas de trabalho da UFCSPA pela força e incentivo ao longo da realização do meu trabalho.

Agradeço ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde -PPGCS da UFCSPA pela oportunidade de ter feito parte.

Às minhas amigas da vida, obrigada por existirem.

À minha família e amigos, obrigada pela disponibilidade e ajuda.

Ao Martin, meu amado filho, por tantos sorrisos, brincadeiras, amor e parceria. Que eu possa sempre ser motivo do seu orgulho e que eu consiga compensar a falta de atenção devida, as brincadeiras não realizadas, os dias de lazer encurtados ou perdidos e os vários “nãos” ditos... Obrigado pelo presente de cada dia, pelo seu sorriso, por colorir a minha vida e por me fazer tão feliz, filho.

Por fim, a todos aqueles que conviveram diariamente com as consequências deste trabalho, os desabafos, as reclamações e que contribuíram, direta ou indiretamente, para a concretização desta dissertação, por tudo e mais alguma coisa, o meu sincero agradecimento.

## RESUMO

**Introdução:** Desequilíbrios no microbioma urinário humano podem levar a infecções do trato urinário (ITU), especialmente em pacientes transplantados renais, onde a identificação e o tratamento precoces da ITU são cruciais para a sobrevivência. **Objetivo:** Avaliar diferentes índices inflamatórios urinários (IIU) utilizando marcadores de triagem rápida para ITU em pacientes não transplantados (NTX) e submetidos ao transplante renal (TX). **Metodologia:** Estudo retrospectivo em que foram analisadas 4.050 amostras de urina do Laboratório de Análises Clínicas Carlos Franco Voegeli - Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre/RS (SCMPA) – Brasil (agosto/2017 – janeiro/2018) O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa SCMPA (CAAE: 56601916.1.0000.5335). Observou-se dados do exame físico-químico (fita reagente) e sedimentoscópico (microscópico) da urina, e da urocultura, coletados de pacientes NTX (n=3.206) e TX (n=844). Valores de nitrito, leucócitos, cilindros leucocitários, células epiteliais e hemácias foram utilizados para calcular sete IIU diferentes e a intensidade de presença/detecção desses elementos foi considerada no cálculo do IIU. O desempenho diagnóstico foi estabelecido pela análise da curva ROC. **Resultados:** Observou-se maior positividade de uroculturas no grupo TX (38,50 vs 13,7%). IIU1 (composto por nitrito e leucócitos) foi indicado para triagem de ITU (ponto de corte 0,355, sensibilidade 67% e 85,8% e especificidade 89% e 70,3%, respectivamente para NTX e TX). Amostras com  $IIU1 > 0,355$  apresentam risco relativo de 8,85 (NTX) e 5,76 (TX) de desenvolver ITU. Todos os IIU apresentaram valores superiores quando as infecções foram causadas por bactérias gram-negativas, comparativamente às bactérias gram-positivas (análise do índice de Youden), e ambos os valores foram superiores aos do controle negativo (urocultura negativa) e normal (análise físico-química negativa). **Conclusão:** O índice inflamatório urinário, calculado a partir de dados de urinálise (tiras urinárias) e da análise de sedimento urinário pode auxiliar a prever ITU e o tipo bacteriano (gram-negativo ou gram-positivo) em amostras urinárias de pacientes não transplantados e em transplantados.

**Palavras-chave:** Transplante renal. Marcadores inflamatórios urinários. Microbioma urinário. Índices de ITU. Exame Qualitativo de Urina.

## ABSTRACT

**Introduction:** Imbalances in the human urinary microbiome can lead to urinary tract infection (UTI), especially in kidney transplant patients, where early identification and treatment of UTI are crucial for survival. **Objective:** To evaluate different urinary inflammatory indices (IUI) using rapid screening markers for UTI in non-transplant patients (NTX) and those undergoing kidney transplantation (TX). **Methodology:** Retrospective study in which 4,050 urine samples were tested from the Carlos Franco Voegeli Clinical Analysis Laboratory - Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre/RS (SCMPA) – Brazil (August /2017 – January/2018). The present study was approved by the Ethics Committee of SCMPA (CAAE: 56601916.1.0000.5335). We observed data from the physical-chemical (dipstick) and sedimentoscopic (microscopic) examination of urine, and urine culture, found in NTX (n=3,206) and TX (n=844) patients. Values of nitrite, leukocytes, leukocyte casts, epithelial cells and red blood cells were used to calculate seven different UIIs and the intensity of presence/detection of these elements was considered in the UII calculation. Performance diagnosis was established by ROC curve analysis. **Results:** There was greater positivity in urine cultures in the TX group (38.50 vs 13.7%). UII1 (composed of nitrite and leukocytes) was indicated for UTI screening (cutoff point 0.355, sensitivity 67% and 85.8% and specificity 89% and 70.3%, respectively for NTX and TX). Samples with UII1>0.355 have a relative risk of 8.85 (NTX) and 5.76 (TX) of developing UTI. All IUI showed higher values when infections were caused by gram-negative bacteria, compared to gram-positive bacteria (Youden index analysis), and both values were higher than the negative control (negative urine culture) and normal (physical analysis) . -negative chemistry). **Conclusion:** The urinary inflammatory index, calculated from urinalysis data (urinary strips) and urinary sediment analysis, can help predict UTI and bacterial type (gram-negative or gram-positive) in urinary samples from non-transplant and in transplant recipients.

**Keywords:** Kidney transplant. Urinary inflammatory markers. Urinary microbiome. ITU indices. Qualitative Urine Examination.

## LISTA DE ABREVIATURAS

ABTO- Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos

CDC- Centers for Disease Control and Prevention

DNA - Ácido Desoxirribonucleico

DRT - Doença Renal Terminal

ESBL-  $\beta$ -lactamases de Espectro Estendido

EQU – Exame Qualitativo de Urina

EUA - Estados Unidos da América

IRA - Infecção Renal Aguda

ITU – Infecção do trato urinário

ISCMPA - Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

KPC – *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase

MDR - *Multidrug Resistant*

OMS- Organização Mundial de saúde

pH - Potencial Hidrogeniônico

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>11</b>
1.1 EXAME QUALITATIVO DE URINA	11
1.2 TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS SÓLIDOS E IMUNOSSUPRESSÃO	16
1.3 INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO EM TRANSPLANTADOS	18
1.4 DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO URINÁRIA	20
1.5 MULTIRRESISTÊNCIA BACTERIANA	22
<b>2 JUSTIFICATIVA</b>	<b>26</b>
<b>3 OBJETIVOS</b>	<b>27</b>
3.1 GERAL	27
3.2. ESPECÍFICOS	27
<b>4 REFERÊNCIAS</b>	<b>28</b>
<b>6 ANEXO</b>	<b>38</b>
6.1 APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA	38

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 EXAME QUALITATIVO DE URINA

O exame de rotina de urina ou Exame Qualitativo de Urina (EQU) caracteriza-se por ser um exame de baixo custo financeiro, de fácil obtenção da amostra, de ampla disponibilidade, simples e não invasivo, o que contribui para sua realização de forma rotineira. É um teste utilizado na avaliação de prognóstico, diagnóstico e progressão de diversas condições médicas, tais como, cálculos renais, diabetes, distúrbios metabólicos, doenças renais agudas e crônicas, infecções, malignidade, acidente vascular cerebral (VIEHMAN et al., 2007; LIN et al., 2011; ADVANI; POLAGE; FAKIH, 2021) e também como marcador de dano renal e de doenças cardiovasculares (BUONAFINE; MARTINEZ-MARTINEZ; JAISSE, 2018). A amostra de urina é considerada uma biópsia líquida e não invasiva ou de pequeno grau de invasão, comparada à biópsia tecidual, e pode ser utilizada como um biomarcador preditivo (CAVANAUGH, PERAZELLA, 2019; SATYAL, SRIVASTAVA, ABBOSH, 2019), concedendo informações em tempo real de modo que a tomada de decisões pelos médicos seja mais precisa (CHEN et al., 2020).

É o exame de triagem mais solicitado em pacientes com sintomas sugestivos de infecção do trato urinário como disúria, incontinência urinária e hematúria. (MARQUES, 2017).

No laboratório, a urina pode ser analisada por três fases distintas: aparência física/macrocópica, composição bioquímica e microscópica/sedimentoscopia que podem estar alterados em diversas condições patológicas (MARQUES, 2017; SBPC/ML, 2017; ADVANI; POLAGE; FAKIH, 2021). A análise física ou macroscópica da urina inclui a descrição da cor, odor (em desuso), clareza/aspecto, volume e densidade específica (MILANI, 2021). A urina tem como coloração ideal um tom de amarelo-claro, podendo sofrer alterações atípicas em sua tonalidade. Essas manifestações podem estar associadas a alterações do funcionamento do organismo, quantidade de ingestão de água, tipos de alimentos e medicamentos consumidos. Quanto ao aspecto, a urina pode ser classificada em límpida, ligeiramente turva ou turva, devido à precipitação de cristais de fosfatos amorfos (urina alcalina) ou de uratos amorfos (urina ácida) ou pela presença de bactérias, leucócitos e eritrócitos ou outros elementos (SBPC/ML, 2017; ADVANI, POLAGE; FAKIH, 2021).

O exame químico da urina é realizado antes da centrifugação da mesma e reflete parâmetros resultantes de reações químicas com os constituintes urinários, para o qual utilizam-

se tiras reagentes específicas. É uma avaliação semiquantitativa ou qualitativa, amplamente utilizada, simples, rápida e com baixo custo. A tira reagente detecta parâmetros como pH, cetonas, proteínas, bilirrubina, urobilinogênio, hemácias, albumina, gravidade específica/densidade, glicose, esterase leucocitária e nitrito. Sua leitura pode ser manual, semi-automatizada ou automatizada, devendo ser consideradas as especificações de técnica e análise de leitura, conforme o fabricante (BARDSLEY, 2015; MARQUES et al., 2017; CHEN, 2020).

Atualmente há no mercado instrumentos que executam a leitura das tiras reagentes, melhorando assim o grau de precisão ao eliminar parte do elemento subjetivo inerente à leitura das mudanças de cor pelo olho humano (reflectância). O desenvolvimento de cor como por exemplo, na área de esterase leucocitária pode estar associada à presença de leucócitos na urina, presumivelmente atraídos pela invasão de microrganismos no trato urinário. Uma coloração na área reagente de nitrito sugere a presença de bactérias capazes de reduzir nitrato a nitrito (BELLAZREG et al., 2019). Esses parâmetros da tira reagente, se destacam por sugerirem infecção, e são usados na prática clínica para diagnosticar Infecção do Trato Urinário (ITU) (MARQUES, 2017; ADVANI, POLAGE; FAKIH, 2021; KIM et al., 2021). Ainda assim, a ITU não pode ser descartada se o teste de nitrito for negativo, visto que existem patógenos urinários que não produzem nitrito, como o *Enterococcus* (ADVANI, POLAGE; FAKIH, 2021). No entanto, o desempenho desses testes no diagnóstico não é suficientemente alto para serem usados isoladamente devido às limitações do princípio do teste (KIM et al., 2021). Sendo assim, é importante associar ao exame de urina, a urocultura (cultura de urina), que é considerado o teste padrão-ouro, necessário para identificar o microrganismo e investigar a suscetibilidade/resistência aos antibióticos, tornando o tratamento eficaz (DIXON, 2019; SINAWA, 2021).

O exame microscópico ou sedimentoscópico da urina é realizado após a centrifugação da urina, sendo o sobrenadante desprezado, possibilitando complementar e validar os achados da tira reagente e detectar elementos que não são avaliados pela mesma, assim concedendo informações de condições inflamatórias e não inflamatórias do paciente (SBPC/ML, 2017; MARQUES, 2017; CAVANAUGH et al., 2018; SATYAL, 2019; CAVANAUGH, PERAZELLA, 2019; ADVANI, POLAGE; FAKIH, 2021). O sedimento urinário também pode ser apontado como um biomarcador específico na diferenciação da Lesão Renal Aguda (LRA) pré-renal da renal, após cirurgias cardíacas (GOLDANI et al., 2020), concedendo um entendimento amplo do sistema geniturinário, com indícios para diversos distúrbios em um único teste (UDUMAN, YEE., 2021).

O uso da microscopia de luz polarizada ou por contraste de fase é recomendado na análise do sedimento urinário, pois essas técnicas melhoram a diferenciação de estruturas com baixo índice de refração ou com morfologias semelhantes (BECKER; GARIGALI; FOGAZZI, 2016). No microscópio óptico, a análise microscópica do sedimento urinário sempre tem início com a observação da amostra em menor aumento (10x) para avaliar a disposição dos elementos, a composição geral do sedimento e a quantidade de cada um. Continuam válidas as contagens (40x) dos elementos presentes nas amostras urinárias em câmara de Fuchs-Rosenthal e entre lâmina e lamínulas, embora seja recomendável usar sistemas que controlam o volume do sedimento examinado (GARLIPP, BOTTINI, 2018; CAVANAUGH, PERAZELLA, 2019).

Um elemento de grande importância presente no sedimento urinário são os leucócitos (ou piócitos), que em número aumentado caracteriza a leucocitúria, podendo indicar infecção no trato urogenital, nefrite, rejeição de transplante renal e glomerulonefrites, dentre outras doenças inflamatórias (SBPC/ML, 2017; CAVANAUGH, PERAZELLA, 2019). A presença de sangue na urina indica alguns processos de doença que afetam o rim e levam à hematúria. A maioria das doenças glomerulares que causam hematúria pode ser diagnosticada após uma biópsia. As características clínicas que podem direcionar para uma causa glomerular de hematúria são a presença de hemácias dismórficas/cilindros eritrocitários na urina e proteinúria (WILLIS; TEWELDE, 2019). Pacientes com transplante renal apresentam um risco aumentado para hematúria, devido às infecções que são comuns no momento pós-transplante (SHARP; BARNES; ERICKSON, 2013; WANG, VATHSALA, TIONG, 2015).

Adicionalmente, podem ser observados no sedimento urinário cilindros que são estruturas formadas no interior do túbulo contorcido distal e ducto coletor em decorrência da redução ou parada do fluxo urinário no néfron, ocasionando a precipitação da glicoproteína de Tamm-Horsfall, que constitui a matriz dos cilindros (com exceção do céreo). São classificados em acelulares: cilindros hialinos, hialinos-granulosos (misto), granulosos (finos ou grossos), céreos, hemoglobínicos/mioglobínicos e bilirrubínicos e em celulares: cilindros hemáticos, leucocitários e epiteliais (CAVANAUGH, PERAZELLA, 2019).

Os cilindros hialinos podem ser encontrados no sedimento urinário após exercício físico extenuante, e em distúrbios não renais, como febre, desidratação, ou insuficiência cardíaca congestiva aguda. Em doenças renais, os cilindros hialinos podem estar presentes em glomerulonefrites e nefrite intersticial aguda (PERAZELLA, 2015; CAVANAUGH, PERAZELLA, 2019).

Cilindros granulosos (finos ou grossos) observados em pacientes com proteinúria têm os grânulos mais finos, devido as proteínas serem reabsorvidas pelas células tubulares, enquanto

em pacientes sem proteinúria os grânulos são mais grossos e derivam da degeneração de elementos celulares, presentes no lúmen tubular durante a formação do cilindro. Também podem ser devido à necrose tubular aguda que reflete lesão renal e são evidenciados juntamente com células epiteliais tubulares renais e cilindros contendo essas células. Cilindros mistos podem ser encontrados na urina, sendo os cilindros hialino-granulares o mais comum deles, observado em pacientes com diferentes tipos de glomerulonefrites (CALEFFI, LIPPI, 2015).

Cilindros céreos estão relacionados ao comprometimento da função renal e são indicadores de lesão renal e podem ser observados em várias doenças renais (XU et al., 2022).

Cilindros pigmentados observados em biópsia renal possuem coloração peculiar e decorrente de moléculas pigmentadas, como os cilindros hemoglobínicos que originam-se da hemólise e podem ser observados em associação com hemácias livres em pacientes com sangramento renal de várias causas. Também podem ser observados cilindros de mioglobina em pacientes com lesão renal aguda associada a lesão muscular grave levando à rabdomiólise. Os cilindros bilirrubínicos intratubulares, são castanhos claros, estão associados a um quadro clínico de doença hepática aguda ou crônica com insuficiência hepática avançada e comprometimento da função renal (VAN SLAMBROUCK et al., 2013; LIAPIS et al., 2016; DVANAJSKAK, COSSEY, LARSEN, 2020; EL CHEDIAK, JANOM, KOUBAR, 2020).

Cilindros celulares com a presença de hemácias também sugerem doença glomerular com especificidade de 97%. Esses cilindros foram demonstrados em pacientes com nefrite intersticial ou após exercício. Hemácias dismórficas e cilindros de hemácias fornecem evidências fortes, mas não definitivas, de hematúria glomerular (SAHA, 2022). Já os cilindros leucocitários podem ser manifestações de patologias que acometem o parênquima renal em pacientes com ITU sendo encontrados em pacientes com nefrite intersticial aguda, e menos observados em pacientes com doenças glomerulares (CALEFFI, LIPPI, 2015).

A presença de cilindros epiteliais na urina indica doença tubular, incluindo glomerulonefrite e nefrite intersticial aguda, além de estarem relacionados com injúria tubular, tóxica ou isquêmica, ou exposição a substâncias nefrotóxicas como etileno glicol e mercúrio, ou em infecções por alguns vírus, como citomegalovírus e vírus da hepatite, que causam degeneração e necrose tubular. Estes cilindros também podem aparecer na doença renal crônica grave, em que o dano tubular acompanha o dano glomerular, e na rejeição aos transplantes (CALEFFI, LIPPI, 2015; POLONI, 2019)

Os cristais são estruturas frequentes no sedimento urinário e são precipitações de sais presentes na urina, dependentes do pH, temperatura e concentração. A maioria dos cristais não tem significado clínico como: oxalato de cálcio, ácido úrico, fosfatos dentre outros. Os cristais

que podem estar associados com a patologia renal são os de leucina, colesterol, cistina e fosfato de magnésio amônio/estruvita (CAVANAUGH, PERAZELLA, 2019). A urolitíase pode ser classificada de acordo com a composição do cálculo como: não infecciosa (oxalato de cálcio, fosfato de cálcio e ácido úrico), infecciosa (fosfato de magnésio amônio/estruvita, carbonato de apatita e urato de amônio), genética (cistina, xantina, e 2,8-dihidroxiadenina) e induzida por drogas (ALMANNIE et al., 2021)

Cristais e cálculos de fosfato triplo são formados por bactérias que produzem amônia, resultando em aumento do pH da urina. Algumas bactérias, como *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* ou espécies de *Corynebacterium*, produzem urease que decompõe a ureia em dióxido de carbono e amônia. Este último se combina com a água para produzir hidróxido de amônio. O resultado é o aumento de amônio em uma urina alcalina (SCHWADERER, WOLFE, 2017; ALMANNIE et al., 2021).

A cristalúria é importante na observação de cálculos renais. Existe uma correlação entre o tipo de cristal e o cálculo formado, e a investigação de componentes cristalinos encontrados em amostras de urina pode ser usada como uma ferramenta de diagnóstico e tratamento. Além disso, a análise da rede neural dos tipos de cristais que inclui outros dados clínicos de pacientes pode ser um método muito eficaz para prever o tipo de cálculo do trato urinário (DAUDON, FROCHOT, 2015; ALMANNIE, et al., 2021). Cálculos renais não são comuns em rins transplantados e ocorrem em 0,2 a 1,7% dos transplantes. Nesse caso, se observa hematuria, oligúria ou anúria na retenção urinária supravesical como consequência da presença de um cálculo no ureter do rim transplantado (BREZA, et al., 2022).

O achado de células epiteliais no sedimento urinário pode não ter significado clínico, podem ser pavimentosas, de transição (da bexiga e da uretra), enquanto as células do túbulo renal podem estar associadas à lesão tubular. Também estão presentes no sedimento urinário: bactérias, filamentos de muco, parasitas e artefatos, como fibras (SHARP et al., 2013; GARLIPP, BOTTINI, 2018; CAVANAUGH, PERAZELLA, 2019).

## 1.2 TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS SÓLIDOS E IMUNOSSUPRESSÃO

O transplante de órgão sólido é uma opção de tratamento que visa a melhora da qualidade de vida de pessoas portadoras de doenças crônicas de caráter irreversível e em estágio final de vida (MENDES et al., 2012; ANASTASOPOULOS et al., 2015; PILMIS et al., 2022).

Inerente aos procedimentos de transplante estão as terapias imunossupressoras com a finalidade de inibir a resposta imune alogênica do receptor, evitando a rejeição do órgão transplantado. Segundo a Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO), as principais classes de imunossupressores apresentam como base os seguintes princípios ativos: azatioprina, tacrolimus, ciclosporina, prednisona, micofenolato de sódio, micofenolato mofetil, everolimo e o sirolimo. Nas abordagens atuais, estão sendo avaliados o uso de esquemas de imunossupressores combinados, e em alguns casos, associados a antibióticos, antifúngicos ou antivirais, visando garantir uma melhor eficácia do tratamento, evitando possíveis eventos adversos e complicações (ENDERBY, 2015; CONITEC, 2020).

No Brasil, no período de 2017 a 2021, foram realizados aproximadamente 41.000 transplantes de órgãos sólidos. Desses, aproximadamente 7.300 foram realizados em 2021, sendo o transplante renal o mais prevalente, somando em torno de 4.800 procedimentos realizados em todo o território nacional (ABTO-RBT anual, 2021). Em julho de 2020, de acordo com levantamento de centros de diálise crônica no Brasil, o número total estimado de pacientes em diálise foi de 144.779, com uma taxa de prevalência estimada de 684 pacientes partes por milhão da população. Dos pacientes prevalentes, 92,6% estavam em hemodiálise e 7,4% em diálise peritoneal, com 23% na lista de espera para transplante (NERBASS et al., 2020; CRISTELLI, FERREIRA, MEDINA-PESTANA, 2021). O tempo médio de espera para um transplante renal de doador *post-mortem* é de 3 anos (BERTASI et al., 2019; SOARES et al., 2020).

A doença renal terminal (DRT) é uma das principais causas de mortalidade, sendo a taxa de mortalidade de pacientes em diálise de 166 por 1.000 pacientes/ano. O transplante renal é o melhor tratamento da DRT e diminui a taxa de mortalidade para 29 por 1.000 pacientes/ano. Apesar disso, os receptores de transplante renal ainda apresentam alta incidência de complicações no período pós-transplante, podendo ocasionar a perda da função do enxerto, com destaque para altas doses de medicamentos imunossupressores e seus efeitos colaterais (COHEN-BCUAY et al., 2019; CHENG et al., 2022), como o aumento das taxas de infecção e malignidade devido à supressão efetiva da imunidade adaptativa (ANASTASOPOULOS et al., 2015; KINNUNEN et al., 2018; CHENG et al., 2022).

Com o uso de imunossupressores recomendados, as infecções podem ocorrer dependendo do tempo decorrido desde o transplante. O padrão de infecção muda com alterações no regime imunossupressor, infecções virais, disfunção do enxerto ou exposições epidemiológicas significativas. Os períodos de risco sobrepostos são: o perioperatório até 30 dias após o transplante; de 1 a 6–12 meses após o transplante (refletindo imunossupressão

incluindo terapias de “indução” e profilaxia); e além de 6-12 meses pós-transplante (FISHMAN, 2017). Em unidades de transplante a resistência a múltiplas drogas tornou-se um problema comum e está bem estabelecido que o risco de infecção por cepas multirresistentes é muito alto para o receptor. As infecções comuns incluem bactérias multirresistentes Gram-positivas e principalmente Gram-negativas, micobactérias multirresistentes, vírus e fungos. As infecções variam em relação ao sítio cirúrgico, podendo ser relacionadas ao cateter, à ventilação e infecções nosocomiais (ANASTASOPOULOS et al., 2015)

O tratamento com imunossupressor de longo prazo pode ter como consequência o aumento da incidência de câncer. As neoplasias estão entre as causas mais comuns de morte nos pacientes com transplante renal funcional. Embora as complicações infecciosas ocorram com mais frequência durante o primeiro ano após o transplante, quando o nível de imunossupressão é mais alto, as malignidades (além da doença linfoproliferativa pós-transplante) geralmente não aparecem até o primeiro ano após o transplante e tem pior prognóstico em relação à população em geral (BREZA et al., 2022; CHENG et al., 2022).

As complicações que acompanham o transplante renal não são fundamentalmente diferentes dos eventos que acompanham outros procedimentos cirúrgicos difíceis. No entanto, seu curso geralmente é modificado por circunstâncias adversas do receptor – uremia, imunossupressão, tratamento dialítico com uso de anticoagulantes. Especialistas de diversas áreas estão envolvidos na solução da complexa questão da coleta e transplante renal, sendo necessária uma cooperação multidisciplinar coordenada (BREZA et al., 2022).

A incidência de complicações urológicas é relatada na faixa de 1 a 30% dos transplantes. As complicações urológicas são responsáveis por cerca de metade de todas as complicações cirúrgicas após o transplante renal. Podem causar significativa morbidade e mortalidade nos pacientes, podem levar ao retardo do início da função, bem como à perda do rim transplantado (TEKKARIŞMAZ et al., 2019; BREZA et al., 2022; CHENG et al., 2022; KRAWCZYK et al., 2022).

Portanto, a identificação precoce da infecção, a antibioticoterapia precoce após o transplante renal e o ajuste individualizado oportuno dos agentes imunossupressores são necessários para melhorar o prognóstico (ANASTASOPOULOS et al., 2015; CHENG et al., 2022), além de estudos incessantes na área das doenças infecciosas, tendo em vista o célere aparecimento de novos patógenos multirresistentes extremamente perigosos para os receptores de transplantes renais bem como meios para reduzir o uso exagerado de antibióticos de amplo espectro (PILMIS et al., 2022).

### 1.3 INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO EM TRANSPLANTADOS

A Infecção do Trato Urinário (ITU) pode ser definida como a invasão patogênica e multiplicação bacteriana nos tecidos do trato urinário, desde a uretra, podendo chegar até os rins, principalmente pela via ascendente, mas também pelas vias sanguínea e linfática. Estruturas adjacentes, como a próstata e o epidídimo em homens, também podem ser afetadas, havendo possibilidades de desenvolver, ao longo do tempo, graves complicações ao quadro geral do paciente (SIMÕES, 2020; SILVA et al., 2021).

No Brasil, as ITUs são consideradas as mais comuns das infecções bacterianas, responsáveis por 80 em cada 1.000 consultas clínicas, podendo possuir particularidades entre os sexos (OLIVEIRA, SANTOS, 2018). De modo geral, as ITUs acometem aproximadamente 150 milhões de pessoas por ano (CHU, 2018), e são as infecções bacterianas mais comuns em adultos, de grande importância clínica e exige atenção médica devido à alta frequência na população mundial (BEHZADI, 2020; ÖZTÜRK, 2020).

Mais de 7 milhões de pessoas por ano são encaminhadas para médicos com ITUs nos EUA, onde são consideradas as infecções mais comuns em adultos e responsáveis por quase 2 milhões de consultas de emergência e 300.000 internações hospitalares a cada ano, e representam 25% de todas as infecções em pacientes geriátricos (CORTES-PENFIELD, 2017; BEHZADI, 2020; ÖZTÜRK, 2020).

As ITUs podem ser classificadas em inferiores, atingindo uretra (uretrite), a bexiga (cistite, infecções não complicadas), e superiores, alcançando ureteres e rins (pielonefrite, infecções complicadas) (GEERLINGS, 2016) e podem levar à bacteremia e urosepse em casos graves (BEHZADI, 2020; ÖZTÜRK, 2020). Os sintomas mais comuns de ITUs são a urgência e alta frequência para urinar, e disúria. Outros sintomas incluem sensibilidade suprapúbica, vaginal e uretral, bem como hematúria. É importante notar que os sintomas sistêmicos, como náuseas, vômitos, dor no flanco, dor na parte superior das costas e febre podem indicar ascensão da infecção para o trato urinário superior e devem ser tratadas como ITU complicada (CHU, 2018). O aumento da idade é em si um fator de risco para ITUs. Esse risco é provavelmente multifatorial, incluindo taxas crescentes de incontinência urinária e retenção urinária, hospitalizações e cateterismos urinários concomitantes, institucionalização médica de longo prazo e senescência imunológica (CORTES-PENFIELD, 2017).

A frequência de ocorrência de ITUs varia conforme o sexo e características individuais, podendo se manifestar em qualquer idade e tendo a prevalência estimada em 11% da população geral (KIM et.al., 2021). Em recém-nascidos, devido ao aumento de malformações congênitas

e a presença do prepúcio, a maioria das infecções acomete meninos. Porém, em crianças com idade acima de 3 meses de vida, as ITUs são mais frequentes em meninas (ÖZTÜRK, 2020). Igualmente, entre 1 e 50 anos, as incidências de ITUs, são mais frequentes no sexo feminino e dentro de 6 meses após o primeiro episódio de ITU, 27% das mulheres apresentam recorrência e 2,7% apresentam um segundo episódio adicional no mesmo período. Estar infectado com o uropatógeno *Escherichia coli* (UPEC) aumenta o risco de recorrência em um período de 6 meses (GEERLINGS, 2016; MOBLEY, 2015; HADDAD, 2019; ÖZTÜRK, 2020).

Na atenção primária e secundária, o tratamento com antibiótico empírico é a segunda indicação clínica mais comum e é recomendada para melhora dos sintomas do paciente até que os resultados da urocultura estejam acessíveis (CORTES-PENFIELD, 2017; KIM, 2017; FODRAINE, 2018; KIM et al., 2021). Adicionalmente, é indicada quando o resultado do nitrito é positivo, podendo ajudar a prevenir complicações como pielonefrite, abscesso perirrenal e bacteremia (CORTES-PENFIELD, 2017).

Frequências, espectro de patógenos e fatores de resistência antimicrobiana variam de acordo com as regiões geográficas e afetam os índices de ITU. Como as ITUs não estão entre as doenças obrigatórias a serem notificadas, torna extremamente difícil o cálculo exato da carga global. A escassez de dados de vigilância, principalmente de países em desenvolvimento, contribui para essa dificuldade (ÖZTÜRK, 2020). O espectro de patógenos é semelhante para ITUs superior e inferior e suas incidências, prevalências e suscetibilidade exatas não são conhecidas, devido à falta de estudos e vigilância nessa área (CORTES-PENFIELD, 2017; ÖZTÜRK, 2020).

O principal patógeno, com maior importância médica e o mais comum envolvido nas ITUs não complicadas e complicadas é da família Enterobacteriaceae. A espécie *Escherichia coli*, bactéria gram-negativa e anaeróbia facultativa, é a responsável por mais de 80% de todos os episódios de infecção e de reinfecção do trato urinário. Outros patógenos incluem *Klebsiella pneumoniae* uropatogênica (UPKP), *Staphylococcus saprophyticus*, *Proteus* spp., *Citrobacter* spp., *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Streptococcus* do grupo B entre outros (MACHADO, 2019; BEHZADI; URBÁN; GAJDÁCS, 2020; ÖZTÜRK, 2020), sendo *Pseudomonas aeruginosa* mais associada à infecção urinária em pacientes hospitalizados e *Staphylococcus aureus* acometendo mais pacientes cateterizados. As leveduras como a *Candida albicans* e *Candida glabrata* são as espécies de infecções fúngicas mais comuns em ITUs (BURD; KEHL, 2011; FLORES-MIRELES et al., 2015; CHENG et al., 2022).

As ITUs constituem uma das complicações infecciosas mais comuns entre pacientes transplantados (BEHZAD et al., 2020; SHIMIZU et al., 2021; CHENG et al., 2022), afetando a qualidade de vida dos pacientes (especialmente os submetidos ao transplante renal) (ÖZTÜRK, 2020). Apesar das técnicas cirúrgicas cada vez mais aprimoradas, profilaxia antimicrobiana, novos esquemas de terapia imunossupressora e medidas de higiene no tratamento, as ITUs continuam sendo uma das principais causas de morbimortalidade nesses pacientes (CHACÓN-MORA; DÍAZ; MATÍA, 2017), afetando a sobrevida do órgão transplantado (BODRO et al., 2018; MARTINO et al., 2019; GERGES-KNAFL et al., 2020; KING, 2022).

Em um estudo no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, com 787 pacientes que realizaram transplante renal de 2013 a 2016, tiveram pelo menos um episódio de ITU. Durante o período, 152 desenvolveram 356 episódios sintomáticos de ITU. O microrganismo mais isolado foi *Escherichia coli*, seguido por *Klebsiella pneumoniae* (FREIRE, 2020).

#### 1.4 DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO URINÁRIA

O exame qualitativo de urina contribui para o diagnóstico de ITU, consistindo em um teste de triagem. Amostras de urina fresca devem ser examinadas após a micção espontânea, quando possível, enquanto a coleta de urina em pacientes com cateteres vesicais de demora deve ser feita pelo tubo para evitar urina velha que tenha permanecido na bolsa coletora. Para evitar a degradação das células e cilindros, a urina deve ser examinada dentro de 1 a 2 horas após a coleta ou rapidamente refrigerada para permitir a visualização nas próximas 8 horas. A urina deve ser inspecionada quanto à cor, clareza e turbidez antes da centrifugação. As cores anormais da urina apontam para potenciais processos endógenos (pigmentúria, lipídios, etc.) ou exógenos (drogas, alimentos, etc.) (CAVANAUGH, PERAZELLA, 2019). A análise química e microscópica da urina deve ser realizada de maneira padronizada para permitir resultados confiáveis.

O diagnóstico da ITU, após presença de sintomas clínicos, é confirmado pela urocultura, considerada método padrão-ouro capaz de indicar a ocorrência de multiplicação bacteriana no trato urinário. Pela urocultura é possível identificar o microrganismo responsável pelo quadro infeccioso e estabelecer o perfil de sensibilidade ou resistência deste agente através do teste de suscetibilidade aos antimicrobianos (FOUDRAINE, 2018; OYAERT, 2019; KIM et al., 2021).

Porém, como o resultado de uma urocultura não é prontamente disponível, o diagnóstico presuntivo de ITU é baseado em testes diagnósticos como os obtidos pela tira reagente ou pela análise de sedimento urinário (FOUDRAINE, 2018).

Em se realizando a análise microscópica do sedimento urinário, utiliza-se rotineiramente a microscopia de campo claro ou contraste de fase com um mínimo de 10 campos. Os achados da tira de urina, em particular o pH e a osmolaridade, também devem ser observados no momento da análise, porque o tamanho e a forma dos eritrócitos e leucócitos podem alterar, dependendo das forças osmóticas. Por exemplo, os eritrócitos podem encolher e tornar-se crenados com alta osmolaridade, ou inchar com baixa osmolaridade. Os leucócitos também podem encolher ou inchar, dificultando a identificação adequada dos mesmos. Estudos sugerem que o exame do sedimento urinário é valioso tanto para o diagnóstico quanto para o prognóstico em pacientes com Infecção Renal Aguda (IRA), para os quais a urinálise automatizada provavelmente seria insuficiente (CAVANAUGH, PERAZELLA, 2019).

A avaliação da utilidade clínica desses parâmetros para fins diagnósticos, bem como para orientação do início precoce do tratamento, tem sido um tópico de debate nos últimos anos (BHAVSAR et al., 2015). Houve um crescente interesse na validação de parâmetros da análise urinária como forma de previsão e triagem de amostras de urina que terão resultados negativos no exame microbiológico cultural, acarretando redução de custos para os sistemas de saúde e maior precocidade de resultados (ROBERTS, 2015).

Os atuais modelos de estudo visam correlacionar diferentes dados, como sintomas clínicos, idade, sexo, histórico médico e os parâmetros laboratoriais fornecidos pelo EQU. Os dados são analisados por meio de algoritmos estruturados para tal finalidade. Os resultados mais promissores apresentaram bom desempenho na predição de culturas negativas, contribuindo para a agilidade no diagnóstico e redução de custos (KIM et al., 2021). Os estudos a respeito deste tema, embora promissores, ainda são escassos, necessitando de análises mais aprofundadas e robustas com a finalidade de sustentar de maneira concreta esses achados, possibilitando, no futuro, correlacionar os dados analíticos com a conduta clínica médica.

Muitos autores relataram o uso de citometria de fluxo para detectar bactérias e leucócitos em amostras urinárias onde resultados negativos poderiam ser relatados mais precocemente, reduzindo substancialmente prescrições de antibióticos empíricos desnecessários e reduzindo a necessidade de realização da urocultura em até 42% (BHAVSAR et al., 2015; MAMBATTA, et al, 2015; HADDAD, 2019). Porém há questões que limitam seu uso comparado com a cultura, pois não há diferenciação de contagem entre partículas mortas e vivas (DAVENPORT, 2017; OYAERT, 2019).

Testes rápidos de urina, como microscopia, para bactérias e leucócitos, e tiras reagente, para esterase leucocitária e nitrito, são frequentemente usados para orientar o diagnóstico precoce e o tratamento da ITU. Muitos pesquisadores tentaram comparar a correlação entre urinálise rápida e urocultura positiva. Embora os leucócitos e a esterase leucocitária tenham apresentado altas taxas positivas em diversas infecções bacterianas, eles não são adequados apenas para o rastreio de ITU. Para melhorar a sensibilidade e a especificidade do diagnóstico, combinamos os indicadores relacionados à inflamação no exame de urina para fazer um julgamento abrangente, assim surgiu o IIU. Gu et al. (2020) mostram que um índice de inflamação urinária apropriado calculado por urinálise rápida da tira reagente de urina e do sedimento urinário pode ajudar a prever a infecção do trato urinário e o tipo bacteriano e reduzir a carga de trabalho e os custos da cultura de urina.

### 1.5 MULTIRRESISTÊNCIA BACTERIANA

A resistência bacteriana acontece quando as bactérias desenvolvem a habilidade de se defenderem dos antibióticos utilizados para eliminá-las, e assim os antimicrobianos não conseguem desempenhar suas funções e o processo infeccioso não é solucionado. Existem diferentes mecanismos de ação dos antimicrobianos (metabólico, fisiológico, incluindo modificações na síntese da parede celular como nos  $\beta$ -lactâmicos, inibição da síntese de proteínas, bloqueio da via e na replicação e tradução do DNA), porém as bactérias estão usando diferentes tipos de mecanismos para superar a eficácia a diversos antibióticos e é fundamental entender esses mecanismos para uma melhor compreensão e prosseguimento no uso dos antibióticos atuais (ABUSHAHEEN et al., 2020; ANTIMICROBIAL RESISTANCE COLLABORATORS, 2022; WAŚKO et al., 2022).

A disseminação de cepas resistentes ocorrem em decorrência de diversos fatores e os principais impulsionadores podem ser listados como o uso frequente, indiscriminado e incorreto de antibióticos, crescimento demográfico e econômico global, aumento das populações de animais, aumento da demanda mundial e intercontinental de viagens aéreas, mudanças nas condições do clima, existência de reservatórios bacterianos, como centros de longa permanência, entre outros, colocando humanos e animais frente a diversos tipos de infecções, se tornando onipresente (HAWKEY, 2018; LIU et al., 2021; RODRÍGUEZ-MOLINA et al., 2022; WAŚKO et al., 2022). Uma vez que os critérios avaliados para classificar uma cepa bacteriana como multirresistente ainda são controversos e podem variar de acordo com a região, tipo de microrganismo e seus mecanismos e políticas internas adotadas em cada unidade de

saúde (CDC, 2019; ABUSHAHEEN et al., 2020), a resistência aos antibióticos está colocando em risco as conquistas da medicina moderna, como os transplantes de órgãos e cirurgias, tornando-se mais perigosos sem antibióticos eficazes para a prevenção e tratamento de infecções (SOMBORO et al., 2018; WHO, 2020), convocando a população mundial para um olhar One Health (WILSON; TÖRÖK, 2018; RODRÍGUEZ-MOLINA et al., 2022; WAŠKO et al., 2022) com ações sinérgicas e colaborativas para barrar ou diminuir a disseminação da resistência bacteriana aos antibióticos.

Para fins didáticos, a resistência bacteriana costuma ser dividida em duas classes: intrínseca e adquirida. A resistência intrínseca acontece quando a bactéria é naturalmente resistente a um ou mais antimicrobianos, devido aos fatores ambientais aos quais, ao longo do tempo, ela foi exposta. Na resistência adquirida, uma população bacteriana que era sensível ao antimicrobiano passa a apresentar resistência a ele, como resultado de mutações genéticas ou da aquisição de elementos genéticos externos. Nesse modelo, os plasmídeos, que podem conter uma variedade de genes de resistência transferidos de bactéria para bactéria, são o principal exemplo (MUNITA, 2016; CDC, 2022; OLIVEIRA; REYGAERT, 2022).

O mecanismo mais comum em bactérias Gram-negativas, e relativamente infrequente encontrado em bactérias Gram-positivas, é a produção de  $\beta$ -lactamases, enzimas que hidrolisam antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, inibindo a síntese da parede celular bacteriana, tornando-os ineficazes e minimizando as opções terapêuticas (KIM, 2017; CHU, 2018; SARAVANAN, 2018; SOMBORO et al., 2018; WAŠKO et al., 2022). Essa enzima é frequentemente produzida por espécies de *Escherichia coli* e *Klebsiella*, que são os patógenos causadores de ITU mais comuns (KIM, 2017; BEHZADI, 2020).

Essas enzimas são críticas, facilitando infecções humanas por bactérias gram-negativas (infecções do trato urinário, infecções da corrente sanguínea, infecções de feridas e pneumonia). Os padrões de resistência aos antibióticos pertencentes ao grupo beta-lactâmicos como: penicilina, monobactâmicos, cefalosporinas (3ª geração) carbapenêmicos (medicamentos de última escolha), diferem temporalmente e regionalmente, sendo esses dois últimos mencionados os antibióticos mais extensivamente empregados na clínica. Segundo o relatório da OMS, as bactérias gram-negativas resistentes a esses antibióticos são as mais críticas para a saúde pública. Vários fatores estão envolvidos na rápida disseminação de bactérias resistentes produtoras de enzimas  $\beta$ -lactamases de espectro estendido (ESBLs - Extended-spectrum beta-lactamases) e *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC, NDM), em países sem restrição ou com baixo uso de antibióticos (KIM, 2017; CHU, 2018; QIN et al., 2020; WAŠKO et al., 2022).

Além dos mecanismos de resistência, a produção de biofilmes é outra grande preocupação pois podem conferir resistência adicional aos antibióticos (distinta de outros aspectos da MDR (Multidrug Resistant)), tornando o tratamento ineficaz, impedindo seu acesso às células localizadas nas camadas mais profundas da matriz do biofilme (RAHDAR et al., 2019). A produção de biofilmes foi descrita em 65% das infecções humanas (afetando pacientes de todas as origens e em todas as faixas etárias) (BEHZADI, 2020).

No tratamento da ITU, alternativas terapêuticas têm sido limitadas devido a diferentes mecanismos de resistência das cepas bacterianas MDR (BEHZADI, 2020; ÖZTÜRK, 2020). Uma das espécies mais conhecidas de bactérias MDR é a *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC), sua detecção em isolados bacterianos confere resistência aos carbapenêmicos, além de inativar penicilinas, cefalosporinas e monobactâmicos (LEE et al., 2016). É importante ressaltar que os antibióticos carbapenêmicos compreendem uma classe farmacológica amplamente utilizada para o tratamento de infecções envolvendo *Enterobacteriaceae* multirresistente, tornando-se um problema para as unidades de saúde, especialmente no ambiente hospitalar (EICHENBERGER, 2019), onde sua disseminação intensa configura uma ameaça global à saúde pública (EMERAUD et al., 2022; WAŚKO et al., 2022).

ITUs relacionadas a *E. coli* e *Klebsiella* spp. produtoras de ESBL têm alta carga clínica e econômica. As infecções por *E. coli* produtoras de ESBL foram calculadas como sendo mais caras para tratamento do que outras infecções por *E. coli*. Há relatos que a infecção por bactérias produtora de ESBL pode levar a um atraso na terapia apropriada e um defeito nas taxas de falha do tratamento, comorbidade e morte (KIM, 2017; SOMBORO et al., 2018; FREIRE, et al., 2021). A partir do ano 2000, as taxas gerais de resistência para todos os patógenos para ampicilina, amoxicilina/clavulanato, trimetoprima/sulfametoxazol e ciprofloxacina não mostraram diferenças significativas para as Américas e Europa (ÖZTÜRK, 2020).

De acordo com o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), bactérias gram-negativas multirresistentes são dominantes nos Estados Unidos e fora deste país existem relatos dessas bactérias em quase todos os continentes. Na Europa, cerca de 25.000 pessoas morrem a cada ano de infecções causadas por organismos multirresistentes (LIVORSI et al., 2018; OLIVEIRA, RYNGAERT, 2022). Dados mostram que ao menos 23.000 pessoas morrem anualmente nos Estados Unidos como resultado de infecção causada por um organismo resistente a antibióticos (CDC, 2019). Outro autor relata que em um relatório divulgado em 2019 pelo CDC, foi descrito que cerca de três milhões de infecções resistentes a antibióticos ocorrem anualmente nos EUA, levando a cerca de 35.000 mortes (SHINU et al., 2022).

Em 2019, uma análise sistemática estimou que 4,95 milhões de pessoas morreram relacionada à resistência antimicrobiana e apontou as bactérias resistentes a  $\beta$ -lactâmicos (especialmente a cefalosporinas de terceira geração e carbapenem) como iminente causa de morte (ANTIMICROBIAL RESISTANCE COLLABORATORS, 2022; WAŚKO et al., 2022) Além disso, de acordo com um relatório recente do *Review on Antimicrobial Resistance*, presume-se que a resistência a antibióticos será responsável por cerca de 300 milhões de mortes prematuras até 2050, com uma perda de até U\$100 trilhões para a economia global (Review on AMR, 2017; BASSETTI et al., 2018; WILSON; TÖRÖK, 2018).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) e o CDC, têm agido para organizar diversas maneiras para analisar o risco, identificar os fatores causadores e gerenciar essa preocupação global de modo eficiente (ABUSHAHEEN et al., 2020) e elaborar estratégias para mitigar e contornar os danos causados por bactérias multirresistentes. Contudo, é cada vez mais fundamental o uso comedido de antibióticos devido ao problema da resistência, que atualmente se tornou uma das mais sérias e crescentes ameaças à saúde pública (FOUDRAINE, 2018; SHINU et al., 2022; WAŚKO et al., 2022).

## 2 JUSTIFICATIVA

O EQU é uma importante ferramenta diagnóstica para a avaliação metabólica do organismo e, principalmente do sistema renal. Em pacientes transplantados, especialmente os submetidos a transplantes renais, o EQU permite o monitoramento e diagnóstico precoce de diversos parâmetros relacionados tanto ao procedimento cirúrgico, quanto ao acompanhamento terapêutico a longo prazo. No entanto, sua aplicação clínica frente aos processos infecciosos urinários não é amplamente empregada, restringindo tal conduta às análises microbiológicas da urina, que demandam, temporalmente, um período maior para a liberação dos resultados. Visto isso, é importante a identificação dos perfis físico-químicos e sedimentoscópicos do EQU de pacientes transplantados e não transplantados, bem como sua associação às diversas classes de microrganismos causadores de infecção urinária. A utilização de índices inflamatórios urinários (IIUs) que considera parâmetros físicoquímicos e sedimentoscópicos em cálculo que considera a intensidade da presença desses elementos, surge como uma ferramenta rápida de *screening* no diagnóstico de ITUs. Assim, os IIUs poderiam ser utilizados na rotina laboratorial, associadamente à clínica dos pacientes, para orientar em relação a uma avaliação mais acurada da probabilidade de ocorrência de ITUs.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 GERAL

Estabelecer e comparar diferentes índices inflamatórios urinários e sua aplicabilidade diagnóstica de infecção do trato urinário (ITU) em pacientes transplantados e não transplantados renais.

#### 3.2 ESPECÍFICOS

- Avaliar a prevalência de ITU em pacientes transplantados e em não transplantados;
- Identificar a prevalência de microrganismos causadores de ITU em pacientes transplantados e não transplantados;
- Estabelecer e comparar o desempenho diagnóstico de diferentes índices inflamatórios urinários em pacientes transplantados e não transplantados com ITU;
- Avaliar se os índices inflamatórios urinários apresentam capacidade de estratificação diagnóstica associada ao tipo de bactéria (gram-positiva ou gram-negativa) causadora de ITU.

#### 4 REFERÊNCIAS

ABUSHAHEEN, Manar Ali *et al.* Antimicrobial resistance, mechanisms and its clinical significance. **Disease-a-month**, Chicago, v. 66, n. 6, Jun. 2020. DOI: 10.1016/j.disamonth.2020.100971. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32201008.

ADVANI, Sonali D.; POLAGE, Christopher R.; FAKIH, Mohamad G. Deconstructing the urinalysis: A novel approach to diagnostic and antimicrobial stewardship. **Antimicrobial Stewardship & Healthcare Epidemiology**, England, v. 1, n. 1, Jun. 2021. DOI:10.1017/ash.2021.167.

ALMANNIE, Raed M., *et al.* Neural Network Analysis of Crystalluria Content to Predict Urinary Stone Type. **Research and reports in urology**, England, v. 13, p. 867-876, Dec. 2021. DOI:10.2147/RRU.S322580

ANASTASOPOULOS, Nikolaos-Andreas *et al.* The Spectrum of Infectious Diseases in Kidney Transplantation: A Review of the Classification, Pathogens and Clinical Manifestations. **In Vivo**, Athens, Greece, v. 29, n. 4, p. 415-22, Jul-Aug. 2015. PMID: 26130786.

ANTIMICROBIAL RESISTANCE COLLABORATORS. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. **Lancet**, London, England, v. 399, n. 10325, p. 629-655, Feb. 2022. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0. Epub 2022 Jan 19. Erratum in: *Lancet*. 2022 Oct 1;400(10358):1102. PMID: 35065702.

ABTO, Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Dados Numéricos da doação de órgãos e transplantes realizados por estado e instituição, anual de 2020. Disponível em: <[https://site.abto.org.br/wp-content/uploads/2020/08/2020\\_populacao\\_1.pdf](https://site.abto.org.br/wp-content/uploads/2020/08/2020_populacao_1.pdf)>. Acesso em: 15 março 2021.

ABTO, Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes - Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada Estado, 2022. Disponível em: <https://site.abto.org.br/publicacao/xxviii-no1/>. Acesso em: 10 de agosto de 2022.

BARDSLEY, Alison. How to perform a urinalysis. **Nursing Standard**, Great Britain, v. 30, n. 2, p.34-36, Sep. 2015. DOI: 10.7748/ns.30.2.34.e10001. PMID: 26350868. .

BASSETTI M, *et al.* Management of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infections. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 24, n. 2, p. 133-144, Feb. 2018. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.08.030. PMID: 28893689.

BECKER, Gavi J.; GARIGALI, Giuseppe; FOGAZZI, Giovanni B. Advances in urine microscopy. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 67, n.6, p. 954–964, Jun. 2016. DOI:10.1053/j.ajkd.2015.11.011

BERTASI, Raphael Adroaldo de Oliveira *et al.* Profile of potential organ donors and factors related to donation and non- donation of organs in an Organ Procurement Service. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, Rio de Janeiro, v. 46, n. 3, Aug. 2019. DOI:10.1590/0100-6991e-201922180. PMID: 31389525.

BEHZAD, Dadfar *et al.* A middle east systematic review and meta-analysis of bacterial urinary tract infection among renal transplant recipients; Causative microorganisms. **Microbial Pathogenesis**, London, v. 148, Nov. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104458>

BEHZADI, Payam; URNÁN, Edit; GAJDÁCS, Márió. Association between Biofilm-Production and Antibiotic Resistance in Uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC): An In Vitro Study. **Diseases**, Basel, Switzerland, v. 8, n. 2, Jun. 2020. DOI: 10.3390/diseases8020017. PMID: 32517335; PMCID: PMC7348726.

BELLAZREG, Foued *et al.* Diagnostic value of dipstick test in adult symptomatic urinary tract infections: results of a cross-sectional Tunisian study. **The Pan African Medical Journal**, Kampala, Uganda, v. 33, n. 131, Jun. 2019. DOI:10.11604/pamj.2019.33.131.17190

BHAVSAR, Tapan *et al.* Predictability of urinalysis parameters in the diagnosis of urinary tract infection: a case study. **Medical Laboratory Observer**, United States, v. 47, n. 1, p. 8-12, Jan. 2015. PMID: 26281112

BODRO, Marta *et al.* Managing recurrent urinary tract infections in kidney transplant patients. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, London, v. 16, n. 9, p. 723-732, Sep.2018. DOI:10.1080/14787210.2018.1509708

BREZA, Jan Jr. *et al.* Overview of urological complications before, during and after kidney transplantation. **Bratislavské Lekárske Listy**, Bratislava, v. 123, n. 8, p. 560-567, 2022. DOI: 10.4149/BLL\_2022\_089. PMID: 35852506.

BUONAFINE, Mathieu; MARTINEZ-MARTINEZ, Ernesto; JAISSER, Frédéric. More than a simple biomarker: the role of NGAL in cardiovascular and renal diseases. **Clinical Science**, London, v. 132, n. 9, p. 909-923, May. 2018. DOI: 10.1042/CS20171592. PMID: 29739822.

BURD, Eileen M.; KEHL, K. Sue. A Critical Appraisal of the Role of the Clinical Microbiology Laboratory in the Diagnosis of Urinary Tract Infections. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 49, n.9, p. S34–S38, Sep. 2011. DOI:10.1128/JCM.00788-11

CALEFFI, Alberta; LIPPI, Giuseppe. Cylindruria. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, Berlin, v. 53, Suppl 2, p. 1471-7, Nov. 2015. DOI:10.1515/cclm-2015-0480

CAVANAUGH, Corey; PERAZELLA, Mark A. Urine Sediment Examination in the Diagnosis and Management of Kidney Disease: Core Curriculum 2019. **American Journal of Kidney Diseases**, New York, v. 73, n. 2, p. 258-272, Feb. 2019. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.07.012. PMID: 30249419.

CDC, CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Antibiotic use questions and answers. 2019. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/antibiotic-use/community/about/should-know.html>> Acesso em: maio de 2020.

CDC, CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Pathogen Reduction & Decolonization to Prevent Infections. <https://www.cdc.gov/drugresistance/microbial-ecology/decolonization.html>. Acesso em: agosto de 2022.

CHACÓN-MORA, Natália; DÍAZ, Jerónimo Pachón; MATÍA, Elisa Cordero. Urinary tract infection in kidney transplant recipients. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, Barcelona, v. 35, n. 4, p. 255-259, Apr. 2017. doi:10.1016/j.eimc.2016.03.003

CHEN, Chun Kwan *et al.* Urine biopsy technologies: Cancer and beyond. **Theranostics**, Wyoming, v. 10, n. 17, p. 7872-7888, Jun. 2020. DOI: 10.7150/thno.44634.

CHENG, Fang *et al.* Retrospective Analysis of the Risk Factors of Perioperative Bacterial Infection and Correlation with Clinical Prognosis in Kidney Transplant Recipients. **Infection and Drug Resistance**, Auckland, v.15, p. 2271-2286, Apr. 2022. <https://doi.org/10.2147/IDR.S356543>.

CHU, Christine M.; LOWDER, Jerry L. Diagnosis and Treatment of Urinary Tract Infections Across Age Groups. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 219, n.1, p. 40-51, Jul. 2018.

COHEN-UCAY, Abraham; GORDON, Craig. E.; FRANCIS Jean M. Non-immunological complications following kidney transplantation. **F1000Research**, London, v. 18, n.8, Feb. 2019. DOI: 10.12688/f1000research.16627.1. PMID: 30828430; PMCID: PMC6381799.

CONITEC, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Imunossupressão em Transplante Renal, setembro de 2020.** Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/relatorios/2021/20210113\\_relatorio\\_555\\_pcdt\\_imunossupressao\\_em-transplante\\_renal.pdf](http://conitec.gov.br/images/relatorios/2021/20210113_relatorio_555_pcdt_imunossupressao_em-transplante_renal.pdf)>. Acesso em: 10 de agosto 2021.

CORTES-PENFIELD, Nicolas W; TRAUTNER, Barbara W; JUMP, Robin L P. Urinary Tract Infection and Asymptomatic Bacteriuria in Older Adults. **Infectious Disease Clinics of North America**, Philadelphia, v. 31, n. 4, p. 673-688, Dec. 2017. DOI: 10.1016/j.idc.2017.07.002. PMID: 29079155.

CRISTELLI, Marina Pontello; FERREIRA, Gustavo Ferreira; MEDINA-PESTANA, José. Global Perspective on Kidney Transplantation: Brazil. **Kidney360**, Washington, DC, v.2, n. 12, p. 2016-2018, Oct. 2021. DOI:10.34067/KID.0003612021. PMID: 35419543.

DAUDON, Michel; FROCHOT, Vincent. Crystalluria. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, Berlin, v. 53, Suppl 2, p. 1479-87, Nov. 2015. DOI:10.1515/cclm-2015-0860. PMID: 26509782.

DAVENPORT, Michael *et al.* New and developing diagnostic technologies for urinary tract infections. **Nature reviews. Urology**, London, v. 14, n. 5, p. 296–310, May. 2017. DOI:10.1038/nrurol.2017.20.

DIXON, Matthew *et al.* Is it Time to Say Goodbye to Culture and Sensitivity? The Case for Culture-independent Urology. **Urology**, Ridgewood, v. 136, p. 112-118. Feb. 2019. DOI:10.1016/j.urology.2019.11.030

DVANAJSKAK Zeljko; COSSEY L. Nicholas; LARSEN Christopher P. A practical approach to the pathology of renal intratubular casts. **Seminars in Diagnostic Pathology**, Orlando, FL, v. 37, n.3, p. 127-134, May. 2020. DOI: 10.1053/j.semdp.2020.02.001. PMID: 32147230

EICHENBERGER EM, THADEN JT. Epidemiology and Mechanisms of Resistance of Extensively Drug Resistant Gram-Negative Bacteria. **Antibiotics (Basel)**, Basel, Switzerland, v. 8, n. 2, Apr. 2019. DOI:10.3390/antibiotics8020037

EL CHEDIAK, A., JANOM, K. & KOUBAR, SH. Bile cast nephropathy: when the kidneys turn yellow. **Renal Replacement Therapy**, v. 6, n. 15, p. 1-7, Dec. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s41100-020-00265-0>

EMERAUD, Cecile *et al.* Polyclonal Dissemination of OXA-232 Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*, France, 2013-2021. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, GA, v. 28, n. 11, p. 2304-2307, Nov. 2022. DOI: 10.3201/eid2811.221040. PMID: 36286195.

ENDERBY, Cher; KELLER, Cesar A. An overview of immunosuppression in solid organ transplantation. **The American Journal of Managed Care, Old Bridge**, v. 21, n. 1, p. 12-23, Jan. 2015. PMID: 25734416

FISHMAN, JA. Infection in Organ Transplantation. **American Journal of Transplantation**, Copenhagen, v.17, n.4, p. 856-879, Mar. 2017. DOI: 10.1111/ajt.14208. PMID: 28117944.

FLORES-MIRELES, A. L. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. **Nature Reviews Microbiology**, London, UK, v. 13, n. 5, p. 269-284, May. 2015. DOI:10.1038/nrmicro3432.

FOUDRAINE, Dimard E *et al.* Use of Automated Urine Microscopy Analysis in Clinical Diagnosis of Urinary Tract Infection: Defining an Optimal Diagnostic Score in an Academic Medical Center Population. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 56, n. 6, May. 2018. DOI:10.1128/JCM.02030-17

FREIRE, Maristela P. *et al.* Institutional protocol adherence in the incidence of recurrent urinary tract infection after kidney transplantation. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, Amsterdam, v. 23, p. 352-358, Dec. 2020. DOI: 10.1016/j.jgar.2020.10.013. PMID: 33186786.

FREIRE, Maristela P. *et al.* Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among kidney transplant recipients - insights on the risk of acquisition and CRE infection. **Infectious Diseases**, London, v. 53, n. 6, p. 430-439, Jun. 2021. DOI: 10.1080/23744235.2021.1887511. PMID: 33612056.

GARLIPP, Celia R.; BOTTINI, Paula V. Urinálise - Parte 4, Líquidos Biológicos. **Tratado de análises clínicas**. 1ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2018. Capítulo 18, p. 257-264.

GERGES-KNAFL, Daniela *et al.* The urinary microbiome shows different bacterial genera in renal transplant recipients and non-transplant patients at time of acute kidney injury - a pilot study. **BMC Nephrology**, London, v. 21, n. 1, Apr. 2020. DOI: 10.1186/s12882-020-01773-1. Erratum in: *BMC Nephrol.* 2020 May 7;21(1):168. PMID: 32252662; PMCID: PMC7133001.

GEERLINGS, Suzanne E. Clinical Presentations and Epidemiology of Urinary Tract Infections. **Microbiology Spectrum**, Washington, DC, v. 4, n. 5, Oct. 2016. DOI: 10.1128/microbiolspec.UTI-0002-2012. PMID: 27780014.

GOLDANI, João Carlos *et al.* Urine microscopy as a biomarker of Acute Kidney Injury following cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 42, n. 1, p. 18-23, Mar. 2020. DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0133. PMID: 31638137; PMCID: PMC7213937.

HADDAD, Jorge Milhem; FERNANDES, Débora Amorim. Infecção do trato urinário. São Paulo: *Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo)*. v. 47 p. 241-4, 2018 - (Protocolo Febrasgo – Ginecologia, nº 63/Comissão Nacional Especializada em Uroginecologia e Cirurgia Vaginal).

HARRIS, David C H *et al.* Increasing access to integrated ESKD care as part of universal health coverage. **Kidney International**, New York, v. 95, n. 4S, S1-S33, Apr. 2019. DOI:10.1016/j.kint.2018.12.005. PMID: 30904051.

HAWKEY, Peter M. The 2017 Garrod Lecture: Genes, guts and globalization. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 73, p. 2589–2600, Issue 10, Oct. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dky277>

KIM, Dokyun *et al.* Prediction of urine culture results by automated urinalysis with digital flow morphology analysis. **Scientific Reports**, London, v. 11, n. 1, Mar. 2021. DOI:10.1038/s41598-021-85404-1

KING, Jason *et al.* Emergency Department Utilization and Serious Bacterial Infection Rates in Children With Renal Transplants. **Pediatric Emergency Care**, Baltimore, v. 38, n. 1, p. 47-51, Jan. 2022. DOI:10.1097/PEC.0000000000002597

KINNUNEN, Susanna *et al.* Secular Trends in Infection-Related Mortality after Kidney Transplantation. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN**, Washington, D.C., v. 13, n. 5, p. 755-762, May. 2018. DOI:10.2215/CJN.11511017. PMID: 29622669.

KRAWCZYK, Beata *et al.* Urinary Tract Infections Caused by *K. pneumoniae* in Kidney Transplant Recipients - Epidemiology, Virulence and Antibiotic Resistance. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, Lausanne, v. 12: 861374. 21 Apr. 2022. DOI:10.3389/fcimb.2022.861374. PMID: 35531341.

LEE, Chang-Ro *et al.* Global Dissemination of Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology, Genetic Context, Treatment Options, and Detection Methods. **Frontiers in Microbiology**, Lausanne, v. 7:895, Jun. 2016. DOI:10.3389/fmicb.2016.00895. PMID: 27379038.

LIAPIS, Helen *et al.* Myoglobin casts in renal biopsies: immunohistochemistry and morphologic spectrum. **Human Pathology**, Philadelphia, v. 54, p. 25-30. Aug. 2016. DOI:10.1016/j.humpath.2016.02.026. PMID: 27038680.

LIN, L C *et al.* Urine specific gravity as a predictor of early neurological deterioration in acute ischemic stroke. **Medical Hypotheses**, Penrith, v. 77, n. 1, p. 11-4, Jul. 2011. DOI:10.1016/j.mehy.2011.03.012. PMID: 21444157.

LIU, Yuan *et al.* Drug repurposing for next-generation combination therapies against multidrug-resistant bacteria. **Theranostics**, Wyoming, v. 11, n. 10, p. 4910-4928, Mar. 2021. DOI:10.7150/thno.56205. PMID: 33754035.

LIVORSI, Daniel J *et al.* A systematic review of the epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the United States. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, London, v. 7, n. 55. Apr. 2018, DOI:10.1186/s13756-018-0346-9. PMID: 29719718;

MACHADO, Ariane Dhoyce *et al.* Prevalence of urinary infection in a clinical analysis laboratory of Jaraguá do Sul city, SC, in the year 2017. **Brazilian Journal of Clinical Analyses**, Rio de Janeiro, v.7, n. 1, p. 213-218, 2019.

MAMBATTA, Anith Kumar *et al.* Reliability of dipstick assay in predicting urinary tract infection. **Journal of Family Medicine and Primary Care**, Mumbai, v. 4, n. 2, p. 265-8, Apr-Jun. 2015. DOI:10.4103/2249-4863.154672

MARQUES, Alexandre Gimenes *et al.* Performance of the dipstick screening test as a predictor of negative urine culture. **Einstein**, São Paulo, Brazil, v. 15, n. 1, p. 34-39. Jan-Mar. 2017. DOI:10.1590/S1679-45082017AO3936.

MENDES, Karina Dal Sasso *et al.* Transplante de órgãos e tecidos: responsabilidades do enfermeiro. **Texto & Contexto - Enfermagem** [online], Florianópolis, v. 21, n. 4, p.945-953, Out-Dez 2012. [Acesso em 25 Outubro 2022] Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0104-07072012000400027>>. Epub 08 Jan 2013. ISSN 1980-265X. <https://doi.org/10.1590/S0104-07072012000400027>.

MOBLEY, Harry L. T; ALTERI, Christopher J. Development of a Vaccine against *Escherichia coli* Urinary Tract Infections. **Pathogens**, Basel (Switzerland), v. 5, n. 1, Dec. 2015. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens5010001>. PMID: 26729174.

MUNITA, Jose M.; ARIAS, Cesar A. Mechanisms of Antibiotic Resistance. **Microbiology Spectrum**, Washington, v. 4, n. 2, Apr. 2016. doi:10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015. PMID: 27227291.

NERBASS, Fabiana B *et al.* Brazilian Dialysis Survey 2020. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, Brazil, v. 44, n. 3, p. 349-357. DOI:10.1590/2175-8239-JBN-2021-0198. PMID: 35212702.

OLIVEIRA, Junio; REYGAERT, Wanda C. Gram-Negative Bacteria. **StatPearls**, In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan—. PMID: 30855801.  
DE OLIVEIRA, Sergio Marcelino; GONDIM DOS SANTOS, Ludimylla Lins. Infecção do trato urinário: estudo epidemiológico em prontuários laboratoriais / Urinary tract infection: epidemiological study in laboratorial records / Infección del trato urinario: estudio epidemiológico en prontuarios de laboratorio. **Journal Health NPEPS**, [S. l.], v. 3, n. 1, p. 198–210, 2018. Disponível em: <https://periodicos.unemat.br/index.php/jhnpeps/article/view/2843>. Acesso em: 27 out. 2022.

OYAERT, Matthijs; DELANGHE, Joris. Progress in Automated Urinalysis. **Annals of Laboratory Medicine**, Seoul, v. 39, n. 1, p. 15-22, Jan. 2019. doi:10.3343/alm.2019.39.1.15. PMID: 30215225; PMCID: PMC6143458.

ÖZTÜRK, Recep; MURT, Ahmet. Epidemiology of urological infections: a global burden. **World Journal of Urology**, Berlin, New York, v. 38, n. 11, p. 2669-2679, Nov. 2020. DOI: 10.1007/s00345-019-03071-4. Epub 2020 Jan 10. PMID: 31925549.

PERAZELLA, Mark A. The urine sediment as a biomarker of kidney disease. **American Journal of Kidney Diseases**, New York, v. 66, n. 5, p. 748-55, Nov. 2015. DOI:10.1053/j.ajkd.2015.02.342. Epub 2015 May 2. PMID: 25943719.

PESCE, Francesco *et al.* Recurrent urinary tract infections in kidney transplant recipients during the first-year influence long-term graft function: a single-center retrospective cohort study. **Journal of Nephrology**, Rome, v. 32, n. 4, p. 661-668, Aug. 2019. DOI:10.1007/s40620-019-00591-5.

PILMIS, Benoît *et al.* Multidrug-resistant Enterobacterales infections in abdominal solid organ transplantation. **Clinical Microbiology and Infection**, Paris, v. 29, n. 1, p. 38-43, Jun. 2022. DOI:10.1016/j.cmi.2022.06.005. PMID: 35716912.

POLONI, J. A. T. Análise do sedimento urinário para identificação de insuficiência renal aguda e diagnóstico diferencial de necrose tubular aguda e síndrome hepatorenal em pacientes com doença hepática severa. 2019. Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

QIN, Xiaohua *et al.* The Colonization of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology, Resistance Mechanisms, and Risk Factors in Patients Admitted to Intensive Care Units in China. **The Journal of Infectious Diseases**, Oxford, v. 221, Suppl 2, p. 206-S214. Mar. 2020. DOI:10.1093/infdis/jiz622. PMID: 32176790.

RAHDAR, Hossein Ali. Correlation between biofilm formation and carbapenem resistance among clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. **Ethiopian Journal of Health Sciences**, Jimma, v. 29, n. 6, p. 745-750, Nov. 2019. DOI: 10.4314/ejhs.v29i6.11. PMID: 31741645; PMCID: PMC6842719.

REVIEW ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE. Review on AMR, Tackling drug-resistant infections globally, 2017. Disponível em: <<http://amr-review.org/>> Acesso em: 30 abr, 2020.

ROBERTS, Kenneth B. The diagnosis of UTI: liquid gold and the problem of gold standards. **Pediatrics**, Springfield, v.135, n. 6, p. 1126-1127. DOI: 10.1542/peds.2015-0884. 2015.

RODRÍGUEZ-MOLINA, Daloha *et al.* International Travel as a Risk Factor for Carriage of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing *Escherichia coli* in a Large Sample of European Individuals-The AWARE Study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, Basel, v. 19, n. 8, Apr. 2022. DOI: 10.3390/ijerph19084758. PMID: 35457624; PMCID: PMC9029788.

SAHA, Manish K, *et al.* Glomerular Hematuria and the Utility of Urine Microscopy: A Review. **American Journal of Kidney Diseases**, New York, v. 80, n. 3, p. 383-392, Sep. 2022. DOI: 10.1053/j.ajkd.2022.02.022. Epub 2022 Jun 29. PMID: 35777984.

SARAVANAN, Muthupandian; RAMACHANDRAN, Balajee; BARABADI, Hamed. The prevalence and drug resistance pattern of extended spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBLs) producing Enterobacteriaceae in Africa. **Microbial Pathogenesis**, London, v. 114, p. 180-192, Jan. 2018. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.11.061. Epub 2017 Nov 28.

SATYAL, Uttam; SRIVASTAVA, Abhishek; ABBOSH, Philip H. Urine Biopsy-Liquid Gold for Molecular Detection and Surveillance of Bladder Cancer. **Frontiers in Oncology**, Lausanne, v. 19, n. 9, p.1266, 2019. DOI: 10.3389/fonc.2019.01266. PMID: 31803629; PMCID: PMC6877686.

SBPC/ML, Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial. *Recomendações: Realização de exames em urina*. Barueri, SP: Manole, 2017.

SCHWADERER, Andrew L; WOLFE, Alan J. The association between bacteria and urinary stones. **Annals of Translational Medicine**, Hong Kong, v. 5, n. 2, Jan. 2017. DOI: 10.21037/atm.2016.11.73. PMID: 28217697; PMCID: PMC5300853.

SHARP, Victoria J.; BARNES, Kerri T.; ERICKSON, Bradley A. Assessment of asymptomatic microscopic hematuria in adults. **American Family Physician**, Kansas City, v. 88, n. 11, p. 747-54, Dec. 2013. PMID: 24364522.

SHIMIZU, Toshihiro *et al.* Predictive factors and management of urinary tract infections after kidney transplantation: a retrospective cohort study. **Clinical and Experimental Nephrology**, v. 25, n. 2, p. 200-206, Feb. 2021. DOI: 10.1007/s10157-020-01974-w. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33030613.

SHINU, Pottathil *et al.* Progress Report: Antimicrobial Drug Discovery in the Resistance Era. **Pharmaceuticals (Basel)**, Basel, v. 15, n. 4, Mar. 2022. DOI: 10.3390/ph15040413. PMID: 35455410; PMCID: PMC9030565.

SILVA, Pedro Paulo Assunção *et al.* Fatores de risco para infecções no trato urinário: revisão integrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 1, Jan. 2021.

SIMÕES E SILVA, Ana Cristina; OLIVEIRA, Eduardo A; ROBERT, Mak H. Urinary tract infection in pediatrics: an overview. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 96, p. 65-79, Mar-Apr. 2020. DOI: 10.1016/j.jped.2019.10.006. Epub 2019 Nov 26.

SINAWA, Hadeer; CASADESUS, Damian. Urine Culture. *StatPearls*, StatPearls Publishing, 1 May 2023.2021.

SOARES, Letícia Santana da Silva *et al.* Solid organ transplantation in Brazil: a descriptive study of distribution and access inequalities across the Brazilian territory. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 29, n. 1, p. 2001-2017, Apr. 2020. DOI: 10.5123/S1679-49742020000100014. PMID: 32267298. Disponível em: <[http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1679-](http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-)

49742020000100004&lng=pt&nrm=iso>. Epub 05-Mar-2020. ISSN 1679-4974. <http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742020000100014>.

SBPC/ML, Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial. **Realização de Exames em Urina**. 1º ed. *Editora Manole Ltda.*, 2017.

TEKKARIŞMAZ, Nihan *et al.* Risk Factors for Urinary Tract Infection After Kidney Transplant: A Retrospective Analysis. **Experimental and Clinical Transplantation**, Ankara, v. 18, n. 3, p. 306-312, Jun. 2020. DOI: 10.6002/ect.2019.0081. Epub 2019 Aug 19. PMID: 31424358.

UDUMAN, Junior; YEE, Jerry. Urine Sediment Exam Provides More Diagnostic Information in AKI than Novel Urinary Biomarkers: COMMENTARY. **Kidney360**, Washington, DC, v. 3, n. 4, p. 604-607, Sep. 2021. DOI: 10.34067/KID.0005562021. PMID: 35727717; PMCID: PMC9136908.

VAN SLAMBROUCK, Charles M *et al.* Bile cast nephropathy is a common pathologic finding for kidney injury associated with severe liver dysfunction. **Kidney International**, New York, v. 84, n. 1, p. 192-197, Jul. 2013. DOI: 10.1038/ki.2013.78. Epub 2013 Mar 13. PMID: 23486516.

VIEHMA, J Alex *et al.* Utility of urinalysis in discriminating cardioembolic stroke mechanism. **Archives of Neurology**, Chicago, v. 64, n. 5, p. 667-670 May 2007. DOI: 10.1001/archneur.64.5.667. PMID: 17502465.

WANG, Ziting; VATHSALA, Anantharaman; TIONG, Ho Yee. Haematuria in postrenal transplant patients. **BioMed Research International**, New York, Mar. 2015. DOI:10.1155/2015/292034.

WAŚKO, Izabela *et al.* Clinically Relevant  $\beta$ -Lactam Resistance Genes in Wastewater Treatment Plants. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 21, Oct. 2022. DOI: 10.3390/ijerph192113829. PMID: 36360709; PMCID: PMC9657204.

WILLIS, George C; TEWELDE, Semhar Z. The Approach to the Patient with Hematuria. **Emergency Medicine Clinics of North America**, Philadelphia, v. 37, n. 4, Nov. 2019. DOI: 10.1016/j.emc.2019.07.011. PMID: 31563206.

WILSON, Hayley; TÖRÖK, M. Estée. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. **Microbial Genomics**, London, v. 4, n. 7, Jul. 2018. DOI: 10.1099/mgen.0.000197. Epub 2018 Jul 23. Erratum in: *Microb Genom.* 2018 Sep;4(9): PMID: 30035710; PMCID: PMC6113871.

WHO, World Health Organization. Antibiotic resistance. Ficha Informativa; 2020. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>. Acesso em: outubro de 2022.

WHO, World Health Organization. Antimicrobial Resistance. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/antimicrobial-resistance>. Acesso em: novembro de 2022.

XU, Damin *et al.* The clinical and pathological relevance of waxy casts in urine sediment. **Renal Failure**, New York, v. 44, n. 1, Dec. 2022. DOI: 10.1080/0886022X.2022.2088388. PMID: 35730180; PMCID: PMC9246008)

1 **6 ANEXO**

2

3 **6.1 APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA**

IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICORDIA DE PORTO  
ALEGRE - ISCMPA



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Estudo de esferoplastos e/ou formas filamentosas bacterianas no sedimento urinário e sua relação com a resistência bacteriana

**Pesquisador:** Samantha Brum Leite

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 56601916.1.0000.5335

**Instituição Proponente:** Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - ISCMPA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.663.342

**Apresentação do Projeto:**

Conforme parecer consubstanciado 1.630.721

**Objetivo da Pesquisa:**

Conforme parecer consubstanciado 1.630.721

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Conforme parecer consubstanciado 1.630.721

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Conforme parecer consubstanciado 1.630.721

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

Conforme parecer consubstanciado 1.630.721

**Recomendações:**

Conforme parecer consubstanciado 1.630.721:

- Corrigir os riscos descritos e rever critérios de exclusão, uma vez que o laboratório tem clientes procedentes de outras instituições, e que não possuem prontuário na Santa Casa de Misericórdia de POA para complementar a coleta de dados.

Endereço: R. Profª Arnes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer  
Bairro: 6º andar - Centro CEP: 90.620-090  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)3214-8571 Fax: (51)3214-8571 E-mail: cep@santacasa.tche.br

4

5

6

7

**IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICORDIA DE PORTO  
ALEGRE - ISCMPA**



Continuação do Parecer: 1.603.342

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

Considerando que a pesquisadora atendeu as recomendações do parecer consubstanciado 1.630.721, o "Estudo de esferoplastos e/ou formas filamentosas bacterianas no sedimento urinário e sua relação com a resistência bacteriana" está aprovado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Após reavaliação do protocolo acima descrito, o presente comitê não encontrou óbices quanto ao desenvolvimento do estudo em nossa Instituição e poderá ser iniciado a partir da data deste parecer.

Obs.: 1 - O pesquisador responsável deve encaminhar à este CEP, Relatórios de Andamento dos Projetos desenvolvidos na ISCMPA. Relatórios Parciais (pesquisas com duração superior à 6 meses), Relatórios Finais (ao término da pesquisa) e os Resultados Obtidos (cópia da publicação).

2 - Para o início do projeto de pesquisa, o investigador deverá apresentar a chefia do serviço (onde será realizada a pesquisa), o Parecer Consubstanciado de aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_692895.pdf	25/07/2016 17:05:48		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_mestrado_nova_versao.pdf	25/07/2016 17:04:19	Samantha Brum Leite	Aceito
Cronograma	Cronograma_de_atividades_versao1_1.pdf	21/07/2016 16:28:14	Samantha Brum Leite	Aceito
Orçamento	Orçamento.jpg	31/05/2016 00:58:29	Samantha Brum Leite	Aceito
Outros	Formulario_de_inscricao_cep_iscompa.jpg	31/05/2016 00:44:45	Samantha Brum Leite	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	03/05/2016 20:10:35	Samantha Brum Leite	Aceito
Outros	Utilizacao_de_dados_prontuarios.jpg	27/04/2016	Samantha Brum	Aceito

Endereço: R. Profª Anna Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer  
 Bairro: 6º andar - Centro CEP: 90.020-090  
 UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
 Telefone: (51)3214-8571 Fax: (51)3214-8571 E-mail: cep@santacasa.tche.br

Página 02 de 03

8  
9  
10  
11  
12

IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICORDIA DE PORTO  
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 1.633.342

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

Considerando que a pesquisadora atendeu as recomendações do parecer consubstanciado 1.630.721, o "Estudo de esferoplastos e/ou formas filamentosas bacterianas no sedimento urinário e sua relação com a resistência bacteriana" está aprovado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Após reavaliação do protocolo acima descrito, o presente comitê não encontrou óbices quanto ao desenvolvimento do estudo em nossa Instituição e poderá ser iniciado a partir da data deste parecer.

Obs.: 1 - O pesquisador responsável deve encaminhar à este CEP, Relatórios de Andamento dos Projetos desenvolvidos na ISCMPA. Relatórios Parciais (pesquisas com duração superior à 6 meses), Relatórios Finais (ao término da pesquisa) e os Resultados Obtidos (cópia da publicação).

2 - Para o início do projeto de pesquisa, o investigador deverá apresentar a chefia do serviço (onde será realizada a pesquisa), o Parecer Consubstanciado de aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB INFORMAÇÕES BÁSICAS DO PROJETO 692895.pdf	25/07/2016 17:05:48		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_mestrado_nova_versao.pdf	25/07/2016 17:04:19	Samantha Brum Leite	Aceito
Cronograma	Cronograma_de_atividades_versao1_1.pdf	21/07/2016 16:28:14	Samantha Brum Leite	Aceito
Orçamento	Orçamento.jpg	31/05/2016 00:58:29	Samantha Brum Leite	Aceito
Outros	Formulario_de_inscricao_cep_iscmpa.jpg	31/05/2016 00:44:45	Samantha Brum Leite	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	03/05/2016 20:10:35	Samantha Brum Leite	Aceito
Outros	Utilizacao_de_dados_pronutuarios.jpg	27/04/2016	Samantha Brum	Aceito

Endereço: R. Profª Anna Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer  
Bairro: 6º andar - Centro CEP: 90.620-000  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)3214-8571 Fax: (51)3214-8571 E-mail: cep@santacasa.tche.br

Página 02 de 03