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: Profª. Drª. Liane Nanci Rotta

Coorientador: Profº Dr. José Antônio Tesser Poloni

Porto Alegre

2023

Catalogação 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.
67 p. : il., graf., tab. ; 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 fisicoquímico (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 infecção 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 predizer 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 IIU 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 FIGURAS

ARTIGO CIENTÍFICO

Figura 1- Flowchart of the sample 57

Figura 2- ROC curves of UIIs compared with Normal controls (A, B) and Negative controls (C, D) 58

LISTA DE TABELAS

ARTIGO CIENTÍFICO

Table 1. Basic characteristics and result representation of each urinary item 59

Table 2. Clinical data of the patients and prevalence of positive urine culture. 60

Table 3. Prevalence of pathogens in urine culture from non-transplanted (NTX) or transplanted (TX) patients. 61

Table 4. Frequency of positive (non-negative) urinary parameters according to the etiological agents (bacteria) in samples from non-transplanted (NTX) and transplanted (TX) patients. 62

Table 5. Diagnostic performance of urinary inflammatory index (UII) in non-transplanted (NTX) and in transplanted (TX) patients. 64

Table 6 – UIIs according to etiological agents in urine samples from non-transplanted (NTX) and in transplanted (TX) patients. 65

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- β-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

1 INTRODUÇÃO **11**

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

2 JUSTIFICATIVA **26**

3 OBJETIVOS **27**

3.1 GERAL 27

3.2. ESPECÍFICOS 27

4 REFERÊNCIAS **28**

5 ARTIGO CIENTÍFICO **38**

6 ANEXO **65**

6.1 APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA 65

6.2 NORMAS DA REVISTA 68

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; JAISSER, 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/macroscópica, 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; SINAWE, 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 originan-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; DVANAJSCAK, 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 hematúria, 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-BUCAY 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; FOUDRAINE, 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 ITU 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 β-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; WAŚKO 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 β-lactamases, enzimas que hidrolisam antibióticos β-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; WAŚKO 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 ß-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; WAŚKO 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 β-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 infeção urinária. A utilização de índices inflamatórios urinários (IIUs) que considera parâmetros fisicoquímicos 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_>. 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 recipientes. **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-BUCAY, 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>. 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

DVANAJSCAK 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 a*l. 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 hepatorrenal 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 β-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 β-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.

SINAWE, 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-

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**. 1° 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 β-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 β-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)

5 ARTIGO CIENTÍFICO – A ser submetido ao periódico International Urology and Nephrology

Evaluation of urinary inflammatory index in rapid screening of urinary tract infection in transplanted and non-transplanted patients.

Monice Santana dos Santos[1], Samantha Brum Leite[1], Viviane Schmidt Jahnke[1], José Antonio Tesser Poloni[2], Liane Nanci Rotta[1*]

[1] Health Sciences Graduate Program, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre, 245, Sarmento Leite St, Porto Alegre 90050-170, Brazil

[2] Controllab, Rio de Janeiro – Brazil.

***Corresponding Author:** Dra Liane Nanci Rotta. Health Sciences Graduate Program, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre, Sarmento Leite 245, Historic Centre, Porto Alegre/RS, Brazil. 90050-170, E-mail adress: lnrotta@gmail.com

E-mail

Monice Santana dos Santos: monice@ufcspa.edu.br

Samantha Brum Leite: samanthableite@gmail.com

Viviane Schmidt Jahnke: viviane.jahnke@ufcspa.edu.br

José Antonio Tesser Poloni: jatpoloni@yahoo.com.br

Liane Nanci Rotta: lnrotta@gmail.com

Abstract

Imbalances in the human urinary microbiome can lead to urinary tract infections (UTIs), especially in kidney transplant patients where the early identification and treatment of UTI is crucial for survival. We evaluated different urinary inflammatory indices (UII) using rapid screening markers for UTI in patients undergoing non kidney transplantation (NTX) and kidney transplantation (TX). In a retrospective study, we observed data of dipstick urinalysis, microscopic examination, and urine culture collected from NTX (n=3,206) TX (n=844) patients. Urine culture positive was more prevalent in TX (38.50% *vs* 13.7). Values for 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 were considered in the UII calculation. Diagnostic performance was established by ROC curve analysis. UII1 (composed of nitrite and leukocytes) was indicated as screening to UTI diagnosis (cut off 0.355, sensitivity 67% and 85.8% and specificity 89% and 70.3%, respectively to NTX and TX). Samples with UII1 >0.355 show a relative risk of 8.85 (NTX) and 5.76 (TX) to develop UTI. Gram-negative showed higher values than gram-positive bacteria to all UIIs (Youden index analysis), and both values were higher than those of the negative (negative urine culture) and normal (negative physicochemical analysis) control. Appropriate urinary inflammation index, calculated by rapid urinalysis (urine dipstick) and urine sediment analysis can help us to predict UTI and the bacterial type (gram-negative or gram-positive), in urinary samples from non-transplanted and in transplanted patients.

Keywords: kidney transplant, urinary inflammatory markers, urinary microbiome, indexes for UTI.

Highlights

- Urinary inflammation index (UII), calculated by urinalysis, can help to predict UTI.
- UTI by gram-negative showed higher UII values than Gram-positive bacteria.
- UIIs can be used in transplanted and in non-transplanted patients as UTI screening.

1. Introduction

Advances in metagenomics have proven that the urine of healthy individuals is not sterile, and that the human urinary tract is composed of a microbiome, refuting the initial idea of urine sterility. Numerous factors influence the microbiome, such as pH, osmolarity, oxygen tension, adhesion sites, immunological interaction, and nutrient availability [1-3]. When this microbiome becomes unbalanced, it enhances susceptibility to infections [3,4], that is the multiplication of pathogenic bacteria in the tissues of the urinary tract, from the urethra to the kidneys, with the potential to indicate a Urinary Tract Infection (UTI). The UTI leads to bacteremia and urosepsis in severe cases [5-6].

Escherichia coli is the main pathogen agent involved in UTIs, responsible for more than 80% of all episodes of infection and reinfection. Other pathogens include *Klebsiella pneumoniae uropathogenic*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Proteus* spp., *Citrobacter* spp., *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, and group B *Streptococcus* [5]. *P. aeruginosa* is more associated with UTI in hospitalized patients while S. *aureus* affects more catheterized patients [7-10].

To make the diagnosis of UTI, the urine sample is used, considered a liquid and non-invasive biopsy (or with a small degree of invasion), compared to tissue biopsy, and can be used as a predictive biomarker of health and disease [11-13]. Urinalysis (urine dipstick evaluation complemented by microscopy of urine sediment) is characterized by being a low-cost examination, performed on a sample easy to obtain, with a simple technical procedure that contributes to its routine performance. It is a test used in the evaluation of prognosis, diagnosis, and progression of several medical conditions, such as kidney stones, metabolic disorders, diabetes, kidney diseases, infections, and malignancy [14].

Urinalysis and urine culture are the main tests for UTI diagnosis, allowing identification of the etiologic agent and investigation of susceptibility or resistance to antibiotics [15-17]. However, the result of urine culture is not readily available, leading to empirical initiation of antibiotic treatment and the presumptive diagnosis of UTI based on the most common symptoms such as urgency and high frequency of urination, dysuria, and hematuria and on laboratory diagnostic tests such as those obtained by the reagent strip or by the analysis of urinary sediment [15,18].

UTIs are some of the most common infectious complications among transplanted patients [5,10,19]. Early identification of infection and immediate initiation of antibiotic therapy after kidney transplantation is necessary to improve the prognosis and decrease morbidity and mortality rates, increasing the survival of the patient [20-22]. Empirical treatment is indicated when the nitrite result is positive, and may help prevent complications such as pyelonephritis, perirenal abscess, bacteremia, and transplant rejection [12,23]. However, inappropriate, ineffective, and

repeated therapy, with empirical antibiotic treatment, increases the progression of antibiotic resistance, financial costs, and morbidity and mortality rates [3,8,17,24]. Therefore, there is a growing search for alternatives in the identification, treatment, and prevention of UTIs. Methodological alternatives are needed to carry out this screening immediately, at a low cost, reducing the time of diagnosis and guidance to start treatment in clinical practice. Gu et al. (2020) show that an appropriate urinary inflammation index calculated by rapid urinalysis of urine dipstick and urine sediment can help to predict urinary tract infection and bacterial type and reduce the workload and costs of urine culture [9]. In this study, we aimed to establish and compare the urinary inflammatory index (using urinary physicochemical and microscopic parameters associated with an infectious profile) of non-transplanted and kidney-transplanted patients, evaluating predictive applicability in the occurrence of UTI.

2. Methods

2.1 Urine Samples and Population Settings

All urine samples analyzed in this cross-sectional study (August 2016 - January 2017) were from patients from Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Brazil. The present study wasapproved by the Ethics Committee of UFCSPA (CAAE: 56601916.1.0000.5335). The urine midstream from urine that has remained in the bladder for at least two hours was collected (clean catch) and the samples were analyzed within two hours after collection. Urinalysis consisted of dipstick and microscopic analysis. As inclusion criteria, only samples with a concomitant urinalysis and urine culture were accepted. Considering the changes in bacterial virulence, we gathered the analysis of urine dipstick and urine sediment results within two days before or after the urine culture. Patient groups were divided as follows: (1) not transplanted (NTX) or (2) transplanted (TX). The negative control group was composed of patients with negative urine culture samples and the normal control group was composed of patients with samples presenting negative physicochemical parameters (nitrite, hemoglobin, and protein).

2.2 Urinalysis and Microscopic Examination

Dipstick urinalysis was performed using the automated Urisys 2400 (Roche Diagnostics, North America). Urine samples were homogenized and concentrated by centrifugation (400g/5 min), and the urine analysis was performed as described by Poloni (2019) observing the presence of squamous epithelial cells, erythrocytes, leukocytes, and casts [23].

2.3 Urine Culture and Identification of Bacterial Isolates

Urine samples were inoculated aseptically on chromogenic agar (Cromoclin US), at 35°C for 18–24 h for bacterial growth. Afterward, a colony was isolated and added to a new culture

medium for 48 h, for bacterial growth. Negative samples showed no bacterial growth or bacterial growth lower than 10^3 CFU mL−1; positive samples presented bacterial growth higher than 10^5 CFU mL^{-1} or between 10^4 and 10^5 CFU mL^{-1}; mixed growth showed at least two isolates. The bacterial strains were identified by MALDI-TOF mass spectrometry methodology, performed with a MALDI Biotyper Microflex™ LT/SH (Bruker Daltonics, Billerica, USA), which interprets and provides results from a computerized database.

2.4 Urinary Inflammatory Index (UII)

UII were calculated by the following formula: UII = V ($(a^2+ b^2+ c^2+ d^2+ e^2)/n$) (Gu et al., 2020) where a, b, c, d, and e are the converted values (Table 1), and represent, respectively, nitrite, leucocytes (WBCs), leukocyte casts (LC), epithelial cells (ECs) and erythrocytes (RBC); *n* is the calculation items selected in the numerator. Different UIIs were calculated, such as UII1 for "a and b", UII2 for "a to c", UII3 for "b and c", UII4 for "b, c and d", UII5 for "a to d", UII6 for "b to e" and UII7 for "a to e" to decide which one is more suitable to predict UTI.

2.5 Statistical Analysis

Frequencies with percentages were generated for categorical variables and Chi-square tests were used for the prevalence of positive urine cultures and frequency of positive (non-negative) urinary parameters according to etiological agents (microorganisms) in non-transplanted (NTX) and transplanted (TX) patient samples and test of Pearson for pathogen prevalence in urine culture and urinalysis positivity. A ρ-value ≤0.05 was considered significant. ROC curve analyses were performed, and the AUC was used to assess the performance of UIIs. Statistical analysis was done using the Statistical Software Package for Social Sciences (SPSS) version 20 (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp).

3. Results

3.1 *Clinical and laboratory data of patients*

A total of 8,750 samples were evaluated but 4,700 did not fit the established criteria. 4,050 samples were eligible with 3,206 in the non-transplanted group (NTX) and 844 in the transplanted group (TX), from which positive cultures were observed in 556/3,206 (17.34%) and 358/844 (42.41%) for NTX and TX, respectively. We observed 992 (24.49%) urine samples with microorganism growth in culture, of which 911 (91.55%) cultures show bacterial growth. From this, 765 (83.97%) cultures presented only growth of one bacterium and 146 (16.02%) cultures presented growth of two or three bacteria (mixed culture). The yeast culture (excluded in this study) was observed in 81 (2%) of total samples. Then, we observed a prevalence of 18.88%

positive cultures to one bacterium (excluded mixed cultures and yeast cultures) among eligible samples (Figure 1). 3,206 were in NTX and 844 in the TX group. It was observed that a higher prevalence of urine cultures positive in the TX group (325) when compared to the NTX group (440) (38.50% *vs.* 13.7%, respectively) (Table 2). Female patients (2534, 62.6%), with a predominant age between 18 and 60 years, were more frequent (2290, 56.5%), regardless of the group (Table 2). Among the urine cultures positive with bacteria, 71.5% (547) were from female patients with 58.9% (322) and 41.1% (225) from the NTX and the TX group, respectively. In the NTX group, the positivity of urine cultures for women and men was 10.0% (322) and 3.68% (118) respectively, while in the TX group, the prevalence of positive urine culture was higher with 26.65% (225) and 11.84% (100) of samples from women and men, respectively. KPC was observed in 40 (0.98%) samples, with 75% (30) of which in the TX group. Systemic Arterial Hypertension (SAH) and kidney disease were observed in 30% (1231) and 13.7% (554) of patients, with more prevalence in the TX than in NTX group (43% *vs.* 27.1%, and 19.0% *vs* 12.4%), respectively. Indeed, we observed that positive urine culture was higher in the TX group (41.6% *vs.* 13.9%) to SAH patients, and those with kidney diseases (45.6% *vs.* 22.2%). The occurrence of other pathologies showed no difference between the groups (Table 2).

3.2 Prevalence of pathogens in urine culture

In positive urine cultures, *Escherichia coli* show the higher prevalence (8.9%) followed by *Klebsiella pneumoniae* (3.1%), *Enterococcus* sp. (1.4%), *Streptococcus agalactiae* Group B (1.1%) and KPC (1.0%). Bacteria as *Proteus mirabilis*. *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterococcus faecium*, and *Staphylococcus sp*. coagulase negative showed a prevalence <1%. Other bacteria presented <10 positive urine cultures and were grouped. The higher prevalence of E. coli, *K. pneumoniae*, *Enterococcus sp.*, and KPC was observed in the TX group (P<0.01). There were no bacteria with higher prevalence in the NTX group, but *E. coli* was the most prevalent in this group (6.4%) (Table 3).

3.3 Positive results for different urine configurations according to the etiological agent.

Table 4 shows that the NTX group has a higher rate of true positives for nitrite (*E. coli*, *K. pneumoniae*, KPC, *P. aeruginosa*, and *P. mirabilis*) with up to 6% and 12% of false positives for bacteria in the group NTX and TX respectively. All gram-positive bacteria were nitrite negative, but not all gram-negative bacteria were positive for it. Some Enterobacteriaceae showed a low percentage of positivity, regardless of the group: *E. coli* (53.2% and 40%), and *K. pneumoniae* (37.8% and 23.6%), respectively for the NTX and TX groups. It was observed that in the TX group, WBC showed abnormal values in 100% of positive urine samples, regardless of the etiological agent, while in the NTX group, 92.6% of urines showed leukocyturia. The occurrence of WBC was associated with urine-positive cultures for *E. coli* and *K. pneumoniae* in

both groups and for *Enterococcus* in the NTX group, showing the lowest rates (<90%) only for *P. aeruginosa* and *E. faecium* in this group. Interestingly, in the TX group, we observe a higher number of abnormal WBCs, either in positive or negative cultures, independently of etiological agents. The low number of samples with leukocyte casts did not allow a reliable evaluation of the frequency of this element in the groups or etiological agents. In the NTX group, the presence of epithelial cells ranged from 50-86.1% among the bacteria, while in the TX group (variation from 45.5%-100%), there was a slight tendency to the association of its occurrence with some gram-positive bacteria (i.e., *Staphylococcus*). The highest frequency of hematuria was associated with positive cultures for *K. pneumoniae* (56.8%), *P. aeruginosa* (60%), and KPC (70%) in NTX.

3.4 ROC curves (AUC) according to UIIs

The ROC curves and AUC for these indexes are shown in Fig. 2 and Table 4. The AUC values were slightly higher in the negative control. In normal control, higher AUC is observed in UII6 and UII7 (0.795 and 0.817, 0.783 and 0.815, respectively in NTX and TX group) and in the negative control to UII1, UII2 (0.795 and 0.793, 0.821 and 0.819, respectively to NTX and TX group). The UIIs with higher AUC also showed higher accuracy. The Youden index analysis shows that when considered the UIIs with higher AUC, in normal control (UII6 and UII7) the NTX group shows a sensitivity of 76.6% and 79.2% (respectively), and in the TX group was lower (48.6% and 57.6%), with values >75% observed in UII4 and UII5 (but with lowest specificity). Indeed, specificity was 73.9% (NTX) and 92.3% (TX), both to UII6 and UII7, with PPV and NPV of about 76% and 75% (respectively) to NTX, while PPV was about 95% and about 43% to TX group. On the other hand, in negative control, UII1 and UII2 (higher AUC) showed about 67% sensitivity and >88% specificity in the NTX group, and >85% and about 70% of sensitivity and specificity in the TX group. The highest VPP (about 48.5% and about 64%) and VPN (94.4% and about 89%) were observed in these UIIs in NTX and TX groups, respectively.

Table 5 shows a higher RR to UII7 to NTX (3.27) and TX group (1.74) to normal control. But, in the negative control, the UII1 and UII2 presented higher values in both groups (6.88 and 6.62, 4.36 and 4.38 to NTX and TX groups, respectively). In the NTX group, 56% of samples with a cutoff >0.355 had UTI, with only 8.3% of them with a cutoff <0.355 presented urine culture positive. In the TX group 67.9% and 16.6% of samples with urine culture positive showed UII1 >0.355 and <0.355, respectively.

3.5 Diagnostic performance of UIIs according to etiological agent

Table 6 and Figure 3 shows UII values (expressed as mean ± S.D.) according to the bacteria isolated from urine cultures. The values of UII in the diagnosis of gram-positive and gram-negative bacteria are different for all UIIs, either in NTX or in the TX group (compared to the negative urine culture for the respective bacteria). Indeed, the gram-negative bacteria such as

Escherichia, Klebsiella, Pseudomonas, and Proteus have higher UII values, especially for UII1 and UII2, with *E. coli* and KPC showing higher UII values among the bacteria, and higher values in NTX group. *Staphylococcus* and *Enterococcus* have lower UII (to NTX), while *Streptococcus* did not show difference to either UIIs in both groups.

4. Discussion

Kidney transplantation is the most common form of solid organ transplantation worldwide, and is the most effective therapy of choice, as it provides greater survival compared to hemodialysis and a better quality of life for patients with advanced renal failure. Studies show that transplant patients are a risk group for infections, in line with our study, where the highest number of infections (more than 36%) occurred in the transplant group (regardless of sex). This is due to some elements such as donor conditions, denervation of the renal allograft, use of a urinary catheter, surgical site, greater immunosuppressive therapy, and length of hospital stay [25-27]. However, we identified that in the NTX group, there was a difference between sexes in the percentage of UTI, with a higher incidence in females (Table 2). Indeed, in females UTI is more prevalent from childhood to adulthood with cases of reinfection, increasing the number of women with UTI [3,6,28]. Although females (2,534/ 62.6%) with a predominant age between 18 and 60 years old (2,290/ 56.5%) are more frequent in this study, regardless of the group, we can see that in our data, transplant patients > 60 years old (45.8%), are more susceptible to a higher percentage of UTIs than younger patients, in line with the literature. This may be due to an incompetent immune system, and comorbidities, among others [26].

TX and SAH are interconnected in several ways, as SAH is a common complication after TX and according to reports of Ari, Fici and Robles (2021), are multifactorial [29]. Post-transplant hypertension, if not controlled, increases the risk of cardiovascular, in addition to contributing to stenosis of the arteries of the transplanted kidney, recurrence of kidney disease, genetic factors and inferior quality of the donor kidney. All these factors contribute to the high prevalence of hypertension in this population, which can negatively affect the function and survival of kidney transplants [30]. We observed greater urine culture positivity in the TX group (41.6% vs. 13.9%) for patients with SAH and kidney disease (45.6% vs. 22.2%) (Table 2). These patients continually use immunosuppressive medications and have a history of CKD, in addition to dialysis treatment for varying periods in most cases, where maintaining well-controlled blood pressure is associated with greater transplant durability and patient survival [31].

UTIs are the most common infection in the early postoperative phase after kidney transplantation especially those caused by opportunistic and multidrug-resistant organisms, where KPC (1.0%) was observed in 75% of cases in the TX group. This increased number was already expected due to immunological suppression to prevent rejection of the transplanted organ, where

patients are more vulnerable to bacterial infections, including infections caused by bacteria that produce carbapenemases. When a kidney transplant patient is infected or reinfected by a strain of KPC, it makes treatment more challenging and difficult to treat, as it involves a combination of different antibiotics, due to bacterial resistance, which compromises survival and increases the incidence of rejection of the graft [32]. Some studies have suggested that UTIs increase the risk of mortality and allograft loss [33,34]. The presence of UTI in the first post-transplant year increases allograft loss by 29% and mortality by 41% [35]. If left untreated, a UTI in the first 3 months is reported to increase the risk of acute cellular rejection [36]. They can lead to kidney malfunction and sepsis and are potentially life-threatening. Recent data suggest a negative impact of even single episodes of (complicated) UTIs on allograft function [37].

Table 3 shows the most prevalent microorganisms found in positive urine cultures by group. *E. coli* was the most prevalent in each group, but there was a higher proportion in the TX group (18.4% vs. 6.4%), followed by *K. pneumoniae* (10.5% vs. 1.2%), KPC (3.6% vs. 0.3%) and *Enterococcus* sp. (2.3% vs 1.2%). Pesce et al. (2019) showed a similar pattern [26]. The prevalence of pathogens in urine cultures and positivity for urinalysis may vary between non-transplant (NTX) and transplant (TX) patients, and cause abnormalities in the physical, chemical, or microscopic parameters of urine, which may indicate inflammation or UTI. The most common urine findings include the presence of pyuria, nitrite, and bacteria, which can be accompanied by hematuria, presence of epithelial cells, protein, and frequent alkaline pH [38]. The severity of these findings may vary according to the underlying cause of the infection and may be harmful to the function of the graft, causing urosepsis, which can be lethal to the patient [26].

In NTX and TX groups, *E. coli* and *K. pneumoniae* were associated with nitrite and leukocytes. Indeed, in the NTX group, both bacteria were associated with the presence of RBC and *E. coli* additionally with the presence of epithelial cells. In TX these bacteria showed an association with leukocyte cast but the number of positive samples was lower. KPC induced 100% leukocyte response in both groups and showed erythrocytes 7/10 (70%) and epithelial cells 5/10 (50%) in NTX, while in TX it showed positive in 9/30 (30%) and 24/30 samples (80%), respectively.

The presence of leukocyturia occurred in 100% of the positive culture samples in the TX group. The occurrence of leukocytes was significant in positive urine cultures for *E. coli* and *K. pneumoniae* in both groups and for *Enterococcus* in the NTX group. Higher rates of leukocyturia were observed for *K. pneumonia*e (NTX) *E. coli* and *K. pneumoniae* (TX). The presence of epithelial cells varied from 50% to 100% among the bacteria in the TX group, while in the NTX was associated with positive cultures of *E. coli* and *P. mirabilis*. A higher frequency of hematuria was associated with positive cultures for *K. pneumoniae*, KPC, and *P. aeruginosa* in the NTX group, and for *P. aeruginosa* and *P. mirabilis* in the TX group. These observations indicate the relationship between positive urinary parameters, etiological agents, and groups (NTX and TX).

Gu et al. (2020) proposed that an appropriate urine inflammatory index calculated by rapid urinalysis of urine dipstick and urine sediment can help to predict UTI and bacterial type and reduce the workload and costs of urine culture [9]. These authors observed that the negative controls had lower AUC (compared to normal control) for all UIIs studied. In our study, we observed a similar value in UIIs with higher AUC, independently of the control (normal or negative) or group (TX and NTX) (about 0.800). The urine elements compounding the UIIs were not the same as that used by Gu et al. (2020), and the methodology of our study considered the urinary sedimentoscopy values expressed by microscopic field, while in the study of Gu et al. (2020), it was automatized (expressed by µL) [9].

In NTX the UIIs with higher AUC showed higher sensitivity and lower specificity to normal control, but the same is not observed to negative control, with a higher specificity in UII1-UII3. Indeed, in this group, the highest sensitivity (79.2%) was observed to UII7 (specificity: 73.9%) to normal control, while to negative control the highest sensitivity (74.5%) was in UII5, however with 65.8% specificity. But, in negative control, when we associate sensitivity and specificity, we opted for the UII1 (cut off 0.355, AUC 0.796), calculated based on parameters of nitrite and WBCs, as better diagnostic index in laboratory routine for UTI screening (NTX: sensitivity 67% and specificity 89%; TX: sensitivity 85.8% and specificity 70.3%) (Table 5). Indeed, samples from NTX and TX groups with UII1 >0.355 (cut off) shows a relative risk 8.85 and 5.76 to develop UTI, respectively (Table 5). When we used normal control, we opted for UII7 which is composed of multiple urine parameters (nitrite, WBC, leukocyte cast, epithelial cell, and RBC), with a relative risk to develop UTI of 3.27 and 1.74, respectively to NTX (cut off 0.225) and TX group (cut off 0.540) (Table 5). Then, considering that UII1 present only two urine parameters to its calculation (WBC and nitrite), the same cut off to both groups, and that the use of negative control is more appropriated (normal control has negative chemical parameters) we opted to use it in routine laboratory as screening to UTI diagnosis.

Gu et al. (2020) compared multiple inflammation indexes obtained from blood parameters (neutrophile-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and systemic inflammatory index), and observed that the inflammation blood indexes seem to have no value in predicting UTIs, suggesting that UTIs are mostly focal inflammation, except for complicated UTIs which is often accompanied by systemic diseases such as renal insufficiency, transplantation, diabetes, or immunodeficiency [9,39]. In the study of Gu et al. (2020) the parameters leukocyte esterase (LE), nitrite, WBC, and bacteria participating in UII calculation suggested UTI screening diagnosis, indicating that these four indicators play an important role in UTI screening [9]. In our study the evaluation of urine sediment was not automatized, so we did not consider the bacterial parameter (by difficulty to differentiate it from cellular debris or urate/phosphate granules in microscopy) and LE, which is not evaluated by Urisys 2400. Indeed,

we did not observe differences between NTX and TX groups, since both groups presented a higher frequency of WBC in UTI patients, independently of the group.

Rapid urine tests, such as microscopy for bacteria and WBCs, and dipsticks for LE and nitrite, are often used to guide early diagnosis and treatment of UTI. Microscopic bacteriuria measured by automated urinalysis augments the diagnostic value of pyuria for identifying presumptive UTI in young children aged <2 years. Bacteriuria is diagnostically inferior to microscopic pyuria, and in children with bacteriuria without pyuria, presumptive UTI is unlikely [40]. However, traditional indicators such as LE and nitrite, detected by dipstick, have high specificity but low sensitivity in the diagnosis of UTI but do not lead to satisfactory results when used alone due to their limited diagnostic. Using the results of urine dipstick and microscopy of urine, the sensitivity of nitrite, blood, and LE were 0.54, 0.74, and 0.86 (95%CI: 0.46-0.62, 0.68-0.80, and 0.82-0.91), respectively [41]. Using the LC-MS/MS the nitrite/nitrate ratio was significantly more sensitive (95%) and exhibited a satisfactory specificity (91%) in the screening of UTI [42]. Shah et al (2014) showed that automated urinalysis is comparable with manual urinalysis for the detection of pyuria in young children with suspected UTI, suggesting the combination with Gram-stained smear (not urinalysis bacteriuria) to UTI diagnosis [43]. Although WBCs and LE had high non-negative rates in various bacterial infections, their use alone is not suitable for screening UTI, suggesting the use of urinalysis profile to improve the sensitivity and specificity of diagnosis. The urinalysis profile combines the indicators related to inflammation to make a comprehensive judgment, so the UII came into being, adding the converted value related to the intensity of urinalysis parameters expression that composed each UII (as higher as the number of observed particles or positivity intensity in dipstick) (Table 1). These indices suggest a new starting point for a simplified indication and assessment of the presence and intensity of inflammation in the urinary tract.

Indeed, Gu et al. (2020) suggest that it is possible to predict the bacterial type of UTI by UII values and clinical symptoms [9]. The values of all UIIs to gram-negative bacteria were significantly higher than those of gram-positive bacteria (Youden index analysis), and both were higher than those of the negative and normal control. Indeed, showed that there are different UII values in the diagnosis of distinct bacteria: *Escherichia, fungi, Klebsiella, Pseudomonas, and Enterobacter* (with higher UIIs values), while *Streptococcus, Staphylococcus,* and *Acinetobacter* have lower values. In our study, we also observed higher UII values for UTI induced by gram-negative bacteria *(E. coli, K. pneumoniae, Pseudomonas, and Proteus* especially for UII1 and UII2) in both groups, as compared to those caused by gram-positive ones (*Staphylococcus* and *Enterococcus* have lower UII in NTX), while *Streptococcus* did not show difference to either UIIs in both groups (Table 6). Then, the prediction of the type of pathogens will be able to guide in a more assertive way the choice of drugs at the beginning of the UTI treatment (while the result of the urine culture is not yet available), since the empirical antibiotics use in UTIs increasing threat

to public health. Considering that UII1 has WBC and nitrite as urinalysis parameters that compose it, is expected that gram-positive bacteria have a lower value because most of them do not convert nitrate into nitrite. The advantages of using urinary nitrite are its low cost, the speed with which results become available, and its ability to categorize patients into two distinct groups, nitrite positive or negative. The enzyme nitrate reductase, which reduces nitrate to nitrite, is present in coliforms, but not in other bacteria such as *S. saprophyticus* and *Enterococci* [44]. Gu et al. (2020) found that UII2 (LE and nitrite) had the highest sensitivity (88.2%) and UII4 (LE, nitrite, WBC, and bacteria) had the highest specificity (99.3%) at the cutoff of 0.44 and 0.18, respectively [9]. We did not measure LE and bacteria, but we considered WBC number and nitrite.

In this study, we suggest UII1 be used in laboratory routine. In the TX group, was observed a good defense cellular response to UTI, with WBC observed in the urine of 100% of patients, despite using immunosuppressive drugs. Several elements increase the risk of UTI and/or modify its clinical presentation among kidney transplant recipients (e.g. immunosuppressive therapy) in which the UTIs are often clinically asymptomatic and may progress to acute conditions that can impact graft rejection, and finally, in patient survival. Patients with a renal transplant require lifelong immunosuppression and remain susceptible to infection. However, these medications also can mask the symptoms of infection, making the diagnosis of infection based on the patient's symptoms problematic. In renal transplant recipients, immunosuppressive drugs inhibit the inflammatory response to UTI and, as a result, the patients cannot recruit leukocytes from blood to the urinary tract. In these patients, the UTIs are recurrent and may have UTIs because of difficult-to-identify and/or difficult-to-treat organisms [27]. Male renal transplant recipients with UTI have a strong inflammatory cytokine response with activation of IL-6, IL-8, sIL-2R, and sIL-6R-producing cells, whereas female patients with UTI block the inflammatory response to UTI by production of sIL-1RA. The authors hypothesized that the higher urine levels of IL-6, IL-8, sIL-1RA, sIL-2R, and sIL-6R in patients with UTI might originate from local cytokine production in epithelial cells and inflammatory cell infiltrates of the urinary tract of the renal transplant [45]. Early recognition and management of UTI may improve the outcome of transplant patients.

Our findings indicate that the UII may be a useful tool to assess the inflammatory status in both non-transplant and transplant patients. However, additional studies are needed to validate our results and determine the clinical value of UII in different populations. For transplanted patients, whose immune systems may be compromised due to immunosuppression, early identification and appropriate treatment of infections are even more critical to avoid serious complications. Therefore, urinalysis, when associated with the identification of microorganisms present in urine, and the patient's clinic, plays a crucial role in assessing kidney health and early UTI detection.

Then, the UIIs can help to predict the UTI occurrence, signalizing the bacteria type that is causing it through a calculation either in samples from non-transplanted or transplanted patients. In our population, a UII using nitrite and WBC from dipstick and microscopic urinalysis, respectively, showed as the most indicated UTI diagnosis from these patients and the UII value was higher in gram-negative bacteria (compared to gram-positive). Importantly, given the reported variability in test performance across the various urinalysis testing modalities, clinicians should be aware of the specific modality being used at their institution to appropriately interpret the urinalysis results for the management of possible UTIs. As a possible future application of our findings, clinical decision support tools could interpret various combinations of urinalysis results to provide clinicians with a more accurate assessment of the probability of UTI.

Acknowledgments

We acknowledge Cristiane Bünchen for the statistical assistance.

Statement of ethics

This study follows the ethical principles established by the Declaration of Helsinki and Resolution No. 466/12 of the National Health Council/Ministry of Health of Brazil and the Ethical Committee of Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (1.630.721).

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Credit authorship contribution statement

Samantha Brum Leite: Data curation, Investigation, Methodology. Monice Santana dos Santos: Data curation, Investigation, Writing – original draft and Writing – review & editing. Liane Nanci Rotta: Conceptualization, Data curation, Investigation, Methodology, Formal analysis, Writing – original draft and Writing – review & editing. José Antonio Tesser Poloni: Validation, Writing – review & editing. Viviane: Methodology, Formal analysis, Writing – original draft.

Declaration of competing interest

The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper.

Data availability

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

References

[1] Jones-Freeman B, Chonwerawong M, Marcelino VR et al (2021) The microbiome and host mucosal interactions in urinary tract diseases. Mucosal Immunol 14:779-792. doi: 10.1038/s41385-020-00372-5.

[2] Yoo JJ, Shin HB, Song JS et al (2021) Urinary Microbiome Characteristics in Female Patients with Acute Uncomplicated Cystitis and Recurrent Cystitis. J. Clin. Med. 10:1097. https://doi.org/10.3390/jcm10051097

[3] Kenneally C, Murphy CP, Sleator RD, Culligan EP (2022) The urinary microbiome and biological therapeutics: Novel therapies for urinary tract infections. Microbiol Res. 259:127010. doi: 10.1016/j.micres.2022.127010.

[4] Antunes-Lopes T, Vale L, Coelho AM et al (2020) The Role of Urinary Microbiota in Lower Urinary Tract Dysfunction: A Systematic Review. Eur Urol Focus. 6:361-369. doi:10.1016/j.euf.2018.09.011

[5] Öztürk R, Murt A (2020) Epidemiology of urological infections: a global burden. World J Urol. 38:2669-2679. doi: 10.1007/s00345-019-03071-4

[6] Simões e Silva AC, Oliveira EA, Mak RH (2020) Urinary tract infection in pediatrics: an overview. J Pediatr (Rio J) 96 (Suppl 1):65-79. doi: 10.1016/j.jped.2019.10.006

[7] Terlizzi ME, Gribaudo G, Maffei ME (2017) Uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) infections: virulence factors, bladder responses, antibiotic, and non-antibiotic antimicrobial strategies. Front Microbiol. 8:1566. doi: 10.3389/fmicb.2017.01566

[8] Li W, Sun E, Wang Y, Pan H et al (2019) Rapid identification and antimicrobial susceptibility testing for urinary tract pathogens by direct analysis of urine samples using a MALDI-TOF MS-based combined protocol. Front Microbiol. 10:1182. doi: 10.3389/fmicb.2019.01182

[9] Gu W, Huang W, Zhang J et al (2020) Evaluation of urinary inflammatory index in rapid screening of urinary tract infection. Sci Rep. 10:19306. doi: 10.1038/s41598-020-76352-3.

[10] Cheng F, Li Q, Wang J et al (2022) Retrospective Analysis of the Risk Factors of Perioperative Bacterial Infection and Correlation with Clinical Prognosis in Kidney Transplant Recipients. Infect Drug Resist, 15:2271-2286,. https://doi.org/10.2147/IDR.S356543

[11] Perazella MA (2015) The urine sediment as a biomarker of kidney disease. Am J Kidney Dis. 66:748-55. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.02.342

[12] Cavanaugh C, Perazella MA (2019) Urine Sediment Examination in the Diagnosis and Management of Kidney Disease: Core Curriculum 2019. Am J Kidney Dis. 73:258-272. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.07.012

[13] Chen CK, Liao J, Li MS, Khoo BL (2020) Urine biopsy technologies: Cancer and beyond. Theranostics, 10:7872-7888. doi: 10.7150/thno.44634.

[14] Advani SD, Polage CR, Fakih MG (2021) Deconstructing the urinalysis: A novel approach to diagnostic and antimicrobial stewardship. Antimicrobial Stewardship & Healthcare Epidemiology 1:e6. DOI:10.1017/ash.2021.167.

.

[15] Foudraine DE, Bauer MP, Russcher A et al (2018) Use of Automated Urine Microscopy Analysis in Clinical Diagnosis of Urinary Tract Infection: Defining an Optimal Diagnostic Score in an Academic Medical Center Population. J Clin Microbiol. 56:e02030-17. doi: 10.1128/JCM.02030-17

[16] Dixon M, Sha S, Stefil M, McDonald M (2020) Is it Time to Say Goodbye to Culture and Sensitivity? The Case for Culture-independent Urology. Urology. 136:112-118. doi: 10.1016/j.urology.2019.11.030

[17] Kim D, Oh SC, Liu C et al (2021) Prediction of urine culture results by automated urinalysis with digital flow morphology analysis. Scientific reports. 11:6033. doi: 10.1038/s41598-021-85404-1

[18] Chu CM, Lowder JL (2018) Diagnosis, and treatment of urinary tract infections across age groups. Am J Obstet Gynecol. 219:40-51. doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.231

[19] Shimizu T, Sugihara T, Kamei J et al (2021) Predictive factors and management of urinary tract infections after kidney transplantation: a retrospective cohort study. Clin Exp Nephrol. 25:200-206. doi: 10.1007/s10157-020-01974-w

[20] Tekkarismaz N, Özelsancak R, Micozkadioglu H et al (2020) Risk Factors for Urinary Tract Infection After Kidney Transplant: A Retrospective Analysis. Exp Clin Transplant. 18:306-312. doi: 10.6002/ect.2019.0081

[21] Krawczyk B, Wysocka M, Michalik M, Golebiewska J (2022) Urinary Tract Infections Caused by *K. pneumoniae* in Kidney Transplant Recipients - Epidemiology, Virulence and Antibiotic Resistance. Front Cell Infect Microbiol. 12:861374. doi: 10.3389/fcimb.2022.861374

[22] Pilmis B, Weiss E, Scemla A et al (2022) Multidrug-resistant Enterobacterales infections in abdominal solid organ transplantation. Clin Microbiol Infect. 29:38-43. doi: 10.1016/j.cmi.2022.06.005.

[23] Poloni JAT, Perazella MA, Keitel E et al (2019) Utility of a urine sediment score in hyperbilirubinemia/hyperbilirubinuria. Clin Nephrol. 92:141-150. doi: 10.5414/CN109673.

[24] Stork C, Kovácz B, Rózsai B et al (2018) Characterization of asymptomatic bacteriuria *Escherichia coli* isolates in search of alternative strains for efficient bacterial interference against uropathogens. Front Microbiol. 9:214. doi: 10.3389/fmicb.2018.00214

[25] Korth J, Kukalla J, Rath PM et al (2017) Increased resistance of gram-negative urinary pathogens after kidney transplantation. BMC Nephrol. 18:164. doi: 10.1186/s12882-017-0580-z

[26] Pesce F, Martino M, Fiorentino M et al (2019) Recurrent urinary tract infections in kidney transplant recipients during the first-year influence long-term graft function: a single-center retrospective cohort study. J Nephrol. 32:661-668. doi: 10.1007/s40620-019-00591-5

[27] Coussement J, Kaminski H, Scemla A, Manuel O (2020) Asymptomatic bacteriuria and urinary tract infections in kidney transplant recipients. Curr Opin Infect Dis. 33:419-425. doi: 10.1097/QCO.0000000000000678

[28] Haddad JM, Ubertazzi E, Cabrera OS et al (2020) Latin American consensus on uncomplicated recurrent urinary tract infection-2018. Int Urogynecol J. 31:35-44. doi: 10.1007/s00192-019-04079-5

[29] Ari E, Fici F, Robles NR (2021) Hypertension in Kidney Transplant Recipients: Where Are We Today? Curr Hypertens Rep. 23:21. doi: 10.1007/s11906-021-01139-4

[30] Halimi JM, Ortiz A, Sarafidis PA et al (2021) Hypertension in kidney transplantation: a consensus statement of the 'hypertension and the kidney' working group of the European Society of Hypertension. J Hypertens. 39:1513-1521. doi: 10.1097/HJH.0000000000002879

[31] Pisano A, Mallamaci F, D'Arrigo G et al (2021) Assessment of hypertension in kidney transplantation by ambulatory blood pressure monitoring: a systematic review and meta-analysis. Clin Kidney J. 15:31-42. doi: 10.1093/ckj/sfab135

[32] Zheng MM, Guo MX, Shang LM et al (2022) Effect of Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae Infection on the Clinical Outcomes of Kidney Transplant Recipients. Infect Drug Resist. 15:6471-6483. doi: 10.2147/IDR.S381265

[33] Shohab D, Khawaja A, Atif E et al (2015) Frequency of occurrence of urinary tract infection in double j stented versus non-stented renal transplant recipients. Saudi J Kidney Dis Transpl. 26:443-6. doi: 10.4103/1319-2442.157298

[34] Nascimento EHG, Nascimento E, Lasmar MF, Fabreti-Oliveira RA (2022) Effects of Bacterial Urinary Tract Infection on Clinical Outcome and Survival of Kidney Transplant Patients. Transplant Proc. 54:1262-1269. doi: 10.1016/j.transproceed.2022.03.031

[35] Naik AS, Dharnidharka VR, Schnitzler MA et al (2016) Clinical and economic consequences of first-year urinary tract infections, sepsis, and pneumonia in contemporary kidney transplantation practice. Transpl Int. 29:241-252. doi: 10.1111/tri.12711

[36] Lee JR, Bang H, Dadhania D et al (2013) Independent risk factors for urinary tract infection and for subsequent bacteremia or acute cellular rejection: a single-center report of 1166 kidney allograft recipients. Transplantation 96:732-738. doi:10.1097/TP.0b013e3182a04997

[37] Warzyszyńska K, Zawistowski M, Karpeta E (2020) How Early Postoperative Urinary Tract Infections Affect Renal Graft Function at 1-Year Follow-up. Transplant Proc. 52:2403-2408. doi: 10.1016/j.transproceed.2020.03.033

[38] Fiorentino M, Pesce F, Schena A, Simone S (2019) Updates on urinary tract infections in kidney transplantation. J Nephrol. 32:751-761. doi: 10.1007/s40620-019-00585-3

[39] Mody L, Juthani-Mehta M (2014) Urinary tract infections in older women: a clinical review. JAMA. 311:844-54. doi: 10.1001/jama.2014.303

[40] Chaudhari PP, Monuteaux MC, Bachur RG (2018) Microscopic Bacteriuria Detected by Automated Urinalysis for the Diagnosis of Urinary Tract Infection. J Pediatr. 202:238-244.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.07.007

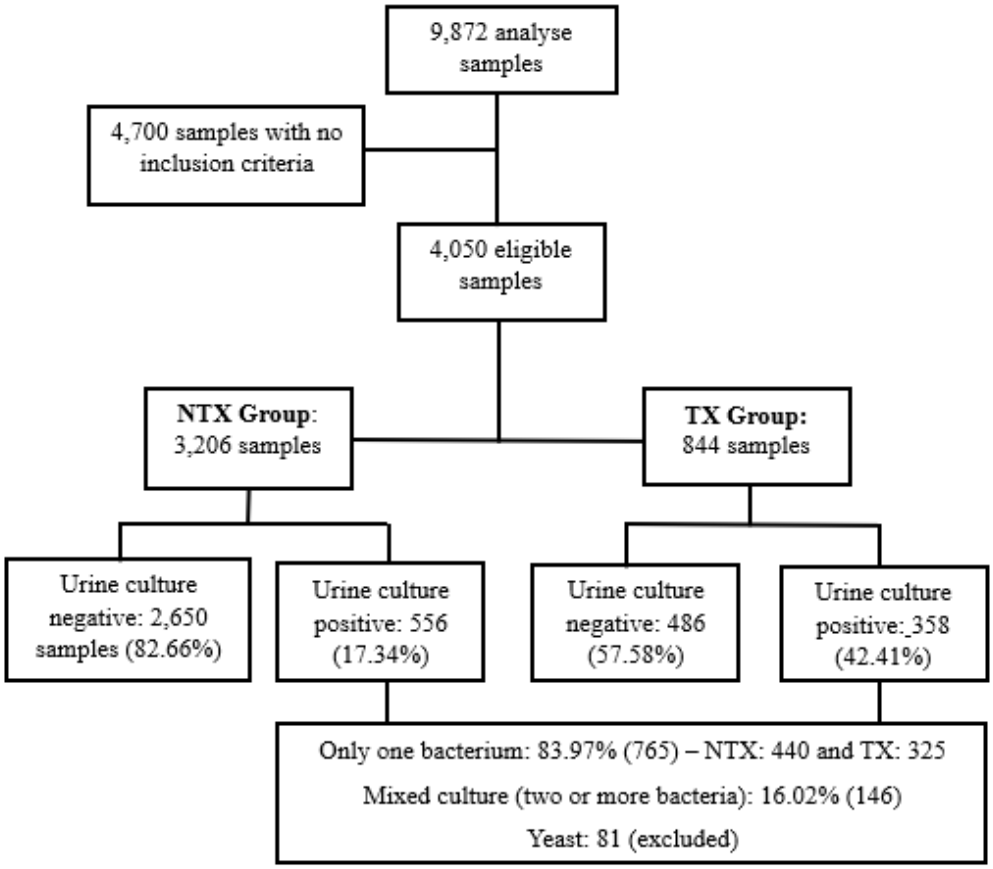
[41] Maduemem KE, Rodriguez YD, Fraser B (2019) How Sensitive are Dipstick Urinalysis and Microscopy in Making Diagnosis of Urinary Tract Infection in Children? Int J Prev Med. 10:62. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_353_17

[42] Chao MR, Shih YM, Hsu YW et al (2016) Urinary nitrite/nitrate ratio measured by isotope-dilution LC-MS/MS as a tool to screen for urinary tract infections. Free Radic Biol Med. 93:77-83. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.01.025

[43] Shah AP, Cobb BT, Lower DR et al (2014) Enhanced versus automated urinalysis for screening of urinary tract infections in children in the emergency department. Pediatr Infect Dis J. 33:272-5. doi: 10.1097/INF.0000000000000215

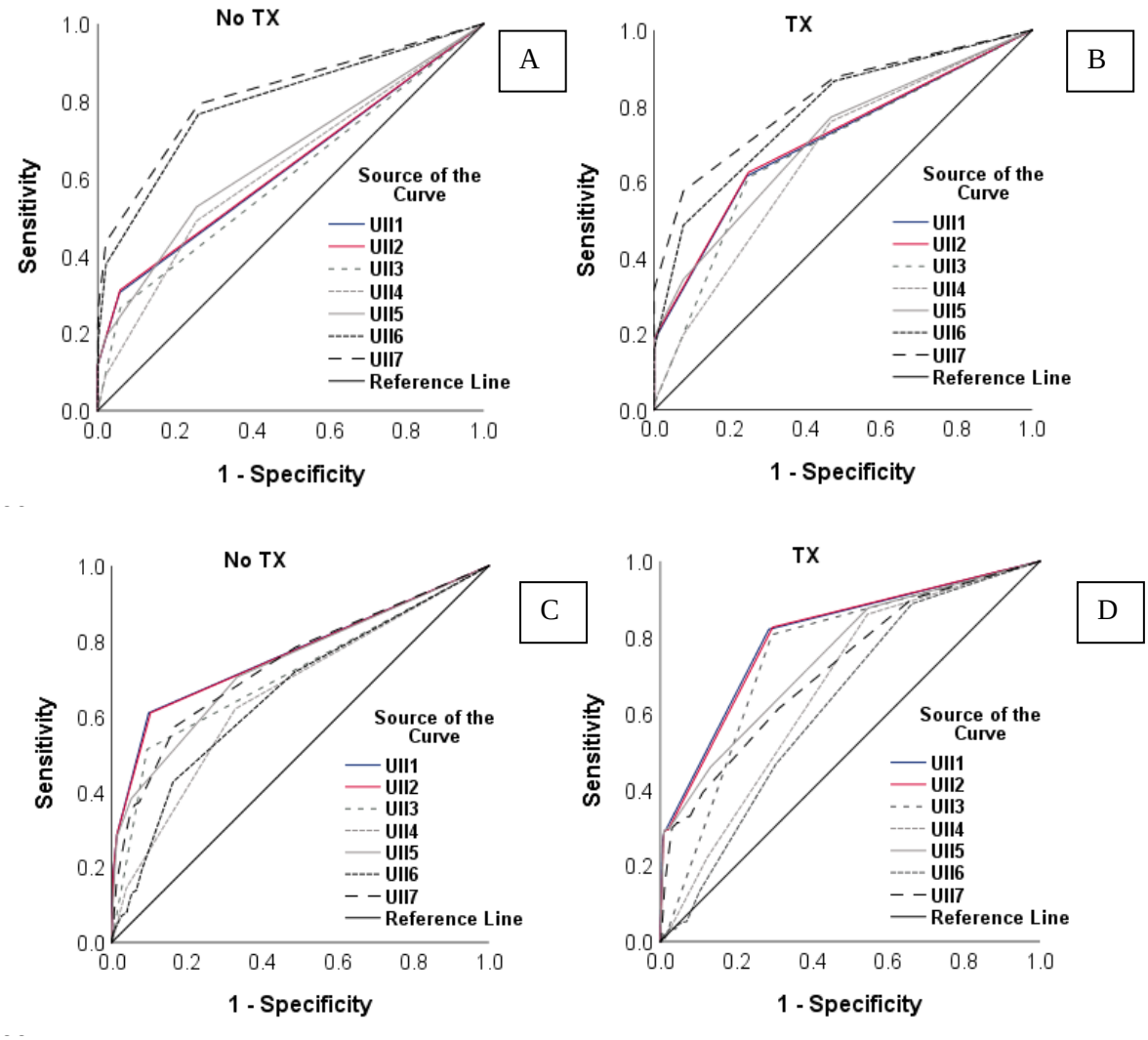
[44] Graham JC, Galloway A (2001) ACP Best Practice No 167: the laboratory diagnosis of urinary tract infection. J Clin Pathol. 54:911-9. doi: 10.1136/jcp.54.12.911

[45] Sadeghi M, Daniel V, Naujokat C et al (2005) Strong inflammatory cytokine response in male and strong anti-inflammatory response in female kidney transplant recipients with urinary tract infection. Transpl Int. 18:177-85. doi: 10.1111/j.1432-2277.2005.00007.x



659

660 Figure 1 – Flowchart of the samples.



663 **Figure 2 -** ROC curves of UIIs compared with Normal controls (A, B) and Negative controls (C, D).

664 **Table 1 -** Basic characteristics and result representation of each urinary item.

Item[a]	Attribute	Reference interval	Report format	Converted value[b]	Scales
Nitrite	Qualitative	Negative	Negative, positive	0, 3	0: <0.05mg/dL 3: >0.05mg/dL
WBCs	Semi-quantitative	Negative: 0-8/HPF	/HPF	0, 1, 2 and 3	1: 9-20/HPF 2: 21-49/HPF 3: ≥50/HPF
Leukocyte casts	Semi-quantitative	Negative: 0/LPF	/LPF	0, 1, 2 and 3	1: <1/LPF 2: 1-2/LPF 3: >2/LPF
Epithelial cells	Semi-quantitative	Male (M): 0-2/HPF Female (F): 0-7/HPF	/HPF	0, 1, 2 and 3	1: 2-13/HPF (M); 8-20/HPF (F) 2: 14-20/HPF (M); 21-49/HPF (F) 3: 21−49/HPF (M); ≥50/HPF (F)
RBCs	Semi-quantitative	Negative: 0-3/HPF	/HPF	0, 1, 2 and 3	1: 4-20/HPF 2: 21-49/HPF 3: ≥50/HPF

665 [a]The results of nitrite were obtained by urine dipstick analysis while other results were obtained by urine sediment test. [b]To facilitate UII calculation, the report format of all
666 parameters including qualitative, semi-quantitative and ordinal data are transformed to converted format, respectively. The scale of nitrite is according to manufacturer. M:
667 male; F: female; WBC: white blood cells; RBC: red blood cell; LPF: low power field magnification (100x); HPF: high power filed magnification (400x).

668

669 **Table 2 -** Clinical data of the patients and prevalence of positive urine culture.

		Non Transplanted/NTX (n=3206)					Transplanted/TX (n=844)					Total (n=4050)				
		Sub-total		Positive Culture		p-value	Sub-total		Positive Culture		p-valor	Total		Positive Culture		p-value
		N	%	N	%		N	%	N	%		N	%	N	%	
Sex	Female	1945	60.7	322	16.6	**0.000**	589	70	225	38.2	0.781	2534	62.6	547	21.6	**0.000**
	Male	1261	39.3	118	9.4		255	30	100	39.2		1516	37.4	218	14.4	
Age (Years)	0-11	290	9.0	45	15.5	**0.007**	44	5	16	36.4	0.135	334	8.2	61	18.3	**0.002**
	12-17	171	5.3	22	12.9		106	13	43	40.6		277	6.8	65	23.5	
	18-60	1764	55.0	211	12.0		526	62	189	35.9		2290	56.5	400	17.5	
	≥60	981	30.6	162	16.5		168	20	77	45.8		1149	28.4	239	20.8	
KPC	Negative	3196	99.7	430	13.5	**0.000**	814	96	295	36.2	**0.000**	4010	99.0	725	18.1	**0.000**
	Positive	10	0.3	10	100.0		30	4	30	100.0		40	1.0	40	100.0	
SAH	Absence	2338	72.9	319	13.6	0.829	481	57	174	36.2	0.109	2819	69.6	493	17.5	**0.001**
	Presence	868	27.1	121	13.9		363	43	151	41.6		1231	30.4	272	22.1	
Kidney disease	Absence	2810	87.6	352	12.5	**0.000**	686	81	253	36.9	**0.043**	3496	86.3	605	17.3	**0.000**
	Presence	396	12.4	88	22.2		158	19	72	45.6		554	13.7	160	28.9	
Diseases 1	Absence	3033	94.6	414	13.6	0.608	798	95	306	38.3	0.688	3831	94.6	720	18.8	0.519
	Presence	173	5.4	26	15.0		46	5	19	41.3		219	5.4	45	20.5	
Diseases 2	Absence	3084	96.2	418	13.6	0.159	827	98	316	38.2	0.217	3911	96.6	734	18.8	0.295
	Presence	122	3.8	22	18.0		17	2	9	52.9		139	3.4	31	22.3	

670 KPC :*Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase. SAH: Systemic Arterial Hypertension. Diseases 1: infecctions. repetition infecction. septic chock. viral diseases). Patologias 2:
671 Cardiac. pulmonary. rheumatic. hepatic. blood. neural. gynecological/obstetric diseases. metabolic disorders and cancer. Chi-square test.

672 **Table 3 -** Prevalence of pathogens in urine culture from non-transplanted (NTX) or transplanted
673 (TX) patients.

	NTX		TX		Total		
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	***P***
Escherichia_coli	205	6.4	155	18.4	360	8.9	<**0.01**
Klebsiella_pneumoniae	37	1.2	89	10.5	126	3.1	<**0.01**
Enterococcus sp	37	1.2	19	2.3	56	1.4	**0.01**
Streptococcus_agalactiae	36	1.1	8	0.9	44	1.1	0.66
KPC	10	0.3	30	3.6	40	1.0	<**0.01**
Proteus_mirabilis	27	0.8	11	1.3	38	0.9	0.26
Pseudomonas_aeruginosa	15	0.5	7	0.8	22	0.5	0.19
Enterobacter_aerogenes	13	0.4	6	0.7	19	0.5	0.26
Enterococcus_faecium	15	0.5	1	0.1	16	0.4	0.22
*Staphylococcus sp (*coag neg*)*	10	0.3	5	0.6	15	0.4	0.22
Other bacteria	86	2.7	40	4.7	126	3.1	<**0.01**

674 Pearson test.

675 **Table 4 -** Frequency of positive (non-negative) urinary parameters according to the etiological agents (bacteria) in samples from non-transplanted (NTX) and
676 transplanted (TX) patients.

			NTX Group														
			Nitrite			**WBC**			**Leukocyte cast**			**Epithelial cells**			**RBC**		
		N Total	**n**	**%**	**P**	**n**	**%**	**P**	**n**	**%**	**P**	**n**	**%**	**P**	**n**	**%**	P
E. coli	Neg	3001	86	2.9		2307	76.9		18	0.6		2121	70.7		900	30.0	
	Pos	205	109	53.2	**<0.01**	196	95.6	**<0.01**	0	0.0	0.62	172	83.9	**<0.01**	89	43.4	**<0.01**
K. pneumoniae	Neg	3169	181	5.7		2468	77.9		16	0.5		2268	71.6		968	30.5	
	Pos	37	14	37.8	**<0.01**	35	94.6	**0.01**	2	5.4	**0.02**	25	67.6	0.59	21	56.8	**<0.01**
Enterococcus sp.	Neg	3169	195	6.2		2467	77.8		18	0.6		2267	71.5		971	30.6	
	Pos	37	0	0.0	0.17	36	97.3	**<0.01**	0	0.0	1.00	26	70.3	0.86	18	48.6	**0.02**
S. agalactiae – gr. B	Neg	3170	195	6.2		2471	77.9		18	0.6		2262	71.4		977	30.8	
	Pos	36	0	0.0	0.17	32	88.9	0.11	0	0.0	1.00	31	86.1	0.05	12	33.3	0.74
KPC	Neg	3196	190	5.9		2493	78.0		18	0.6		2288	71.6		982	30.7	
	Pos	10	5	50.0	**<0.01**	10	100.0	0.13	0	0.0	1.00	5	50.0	0.16	7	70.0	**0.01**
P. mirabilis	Neg	3179	187	5.9		2479	78.0		18	0.6		2279	71.7		976	30.7	
	Pos	27	8	29.6	**<0.01**	24	88.9	0.17	0	0.0	1.00	14	51.9	**0.02**	13	48.1	0.05
P. aeruginosa	Neg	3191	189	5.9		2490	78.0		18	0.6		2283	71.5		980	30.7	
	Pos	15	6	40.0	**<0.01**	13	86.7	0.55	0	0.0	1.00	10	66.7	0.77	9	60.0	**0.02**
E. aerogenes	Neg	3193	191	6.0		2491	78.0		18	0.6		2286	71.6		985	30.8	
	Pos	13	4	30.8	0.01	12	92.3	0.32	0	0.0	1.00	7	53.8	0.21	4	30.8	1.00
E. faecium	Neg	3191	195	6.1		2490	78.0		18	0.6		2281	71.5		985	30.9	
	Pos	15	0	0.0	**1.00**	13	86.7	0.55	0	0.0	1.00	12	80.0	0.58	4	26.7	1.00
Staphylococcus sp. Coag Neg	Neg	3196	195	6.1		2494	78.0		18	0.6		2285	71.5		985	30.8	
	Pos	10	0	0.0	**1.00**	9	90.0	0.70	0	0.0	1.00	8	80.0	0.73	4	40.0	0.51
Other bacteria	Neg	3120	178	5.7		2423	77.7		18	0.6		2230	71.5		946	30.3	
	Pos	86	17	19.8	**<0.01**	80	93.0	**<0.01**	0	0.0	1.00	63	73.3	0.72	43	50.0	**<0.01**
								TX Group									
E. coli	Neg	689	44	6.4		642	93.2		15	2.2		579	84.0		237	34.4	
	Pos	155	62	40.0	**<0.01**	155	100.0	**<0.01**	1	0.6	**0.01**	130	83.9	0.96	56	36.1	0.68
K. pneumoniae	Neg	755	85	11.3		708	93.8		14	1.9		640	84.8		264	35.0	
	Pos	89	21	23.6	**0.01**	89	100.0	**<0.01**	2	2.2	**0.01**	69	77.5	0.08	29	32.6	0.65
Enterococcus sp.	Neg	825	106	12.8		778	94.3		15	1.8		691	83.8		284	34.4	

	Pos	19	0	0.0	0.15	19	100.0	0.6	1	5.3	0.62	18	94.7	0.34	9	47.4	0.24
S. agalactiae – gr. B	Neg	836	106	12.7		789	94.4		16	1.9		703	84.1		289	34.6	
	Pos	8	0	0.0	0.17	8	100.0	1.00	0	0.0	1.00	6	75.0	0.62	4	50.0	0.46
KPC	Neg	814	99	12.2		767	94.2		15	1.8		685	84.2		284	34.9	
	Pos	30	7	23.3	**<0.01**	30	100.0	0.40	1	3.3	0.41	24	80.0	0.61	9	30.0	0.58
P. mirabilis	Neg	833	101	12.1		786	94.4		15	1.8		704	84.5		287	34.5	
	Pos	11	5	45.5	**<0.01**	11	100.0	1.00	1	9.1	1.00	5	45.5	**<0.01**	6	54.5	0.21
P. aeruginosa	Neg	837	104	12.4		790	94.4		16	1.9		703	84.0		289	34.5	
	Pos	7	2	28.6	**<0.01**	7	100.0	1.00	0	0.0	1.00	6	85.7	1.00	4	57.1	0.24
E. aerogenes	Neg	838	105	12.5		791	94.4		16	1.9		706	84.2		290	34.6	
	Pos	6	1	16.7	**<0.01**	6	100.0	1.00	0	0.0	1.00	3	50.0	0.05	3	50.0	0.42
E. faecium	Neg	843	106	12.6		796	94.4		16	1.9		708	84.0		292	34.6	
	Pos	1	0	0.0	**1.00**	1	100.0	1.00	0	0.0	1.00	1	*100*	1.00	1	100	0.35
Staphylococcus sp. Coag Neg	Neg	839	106	12.6		792	94.4		16	1.9		704	83.9		292	34.8	
	Pos	5	0	0.0	**1.00**	5	100.0	1.00	0	0.0	1.00	5	100	1.00	1	20.0	0.66
Other bacterias	Neg	804	95	11.8		757	94.2		16	2.0		679	84.5		279	34.7	
	Pos	40	11	27.5	**<0.01**	40	100.0	0.16	0	0.0	0.16	30	75.0	0.11	14	35.0	0.97

677 WBC: White blood cell; RBC: red blood cell. Other bacteria: culture positive<10. Chi square test.
678

679 **Table 5 -** Diagnostic performance of urinary inflammatory index (UII) in non-transplanted (NTX) and in transplanted (TX) patients.

		Normal Control									Negative Control							
Group		AUC (CI95%)	Cut off	SE	SP	PPV	NPV	A	RR (CI95%)	P	AUC (CI95%)	Cut off	SE	SP	PPV	NPV	A	RR (CI95%)	P
NTX	UII1	0.628 (0.608-0.647)	0.355	30.5	94.3	85.5	55.3	60.9	1.91 (1.81-2.02)	0.00	0.795 (0.768-0.822)	0.355	67.0	89.0	49.2	94.4	86.0	8.85 (7.41-10.58)	0.00
	UII2	0.630 (0.611-0.649)	0.290	31.2	94.2	85.5	55.5	61.2	1.92 (1.82-2.03)	0.00	0.793 (0.766-0.821)	0.290	67.0	88.5	48.2	94.4	85.6	8.62 (7.22-10.31)	0.00
	UII3	0.603 (0.584-0.623)	0.355	26.5	94.2	83.3	53.9	58.8	1.81 (1.71-1.91)	0.00	0.724 (0.694-0.753)	0.355	55.2	89.5	45.6	92.6	84.8	6.19 (5.25-7.28)	0.00
	UII4	0.624 (0.605-0.643)	0.290	49.0	74.4	67.8	57.1	61.1	1.58 (1.48-1.68)	0.00	0.665 (0.636-0.693)	0.290	64.3	66.4	23.3	92.1	66.1	2.96 (2.47-3.55)	0.00
	UII5	0.655 (0.637-0.674)	0.250	52.7	74.4	69.3	58.9	63.0	1.69 (1.58-1.80)	0.00	0.762 (0.734-0.790)	0.250	74.5	65.8	25.7	94.2	67.0	4.44 (3.63-5.44)	0.00
	UII6	0.795 (0.780-0.811)	0.250	76.6	73.9	76.3	74.2	75.3	2.96 (2.71-3.24)	0.00	0.663 (0.635-0.691)	0.605	43.0	82.7	28.3	90.1	77.2	2.86 (2.42-3.39)	0.00
	UII7	0.817 (0.802-0.831)	0.225	79.2	73.9	76.9	76.5	76.7	3.27 (2.97-3.59)	0.00	0.762 (0.735-0.789)	0.540	61.4	82.1	35.3	93.0	79.3	5.07 (4.26-6.03)	0.00
TX	UII1	0.708 (0.672-0.744)	0.355	61.5	75.5	86.8	42.8	65.4	1.52 (1.39-1.66)	0.00	0.821 (0.792-0.851)	0.355	85.8	70.3	64.4	88.8	76.3	5.76 (4.35-7.63)	0.00
	UII2	0.712 (0.676-0.747)	0.290	62.5	75.1	86.8	43.3	66.0	1.53 (1.40-1.68)	0.00	0.819 (0.790-0.851)	0.290	86.5	69.4	63.9	89.1	75.9	5.86 (4.40-7.82)	0.00
	UII3	0.683 (0.644-0.723)	0.355	61.2	75.1	86.6	42.5	65.0	1.51 (1.37-1.65)	0.00	0.766 (0.733-0.799)	0.355	84.3	69.6	63.4	87.6	75.2	5.12 (3.92-6.69)	0.00
	UII4	0.663 (0.622-0.705)	0.290	75.9	53.2	81.0	45.8	69.7	1.49 (1.33-1.68)	0.00	0.668 (0.632-0.705)	0.290	87.7	44.5	49.7	85.2	61.1	3.37 (2.50-4.54)	0.00
	UII5	0.710 (0.673-0.746)	0.250	77.1	53.2	81.2	47.0	70.5	1.53 (1.36-1.73)	0.00	0.760 (0.727-0.793)	0.605	48.3	86.3	68.9	72.7	71.7	2.52 (2.16-2.95)	0.00
	UII6	0.783 (0.751-0.816)	0.605	48.6	92.3	94.3	40.6	60.7	1.59 (1.47-1.71)	0.00	0.626 (0.588-0.663)	0.250	89.5	32.8	45.5	83.3	54.6	2.73 (1.98-3.75)	0.00
	UII7	0.815 (0.787-0.844)	0.540	57.6	92.3	95.1	45.4	67.2	1.74 (1.60-1.90)	0.00	0.727 (0.691-0.762)	0.540	63.1	68.2	55.4	74.7	66.2	2.19 (1.83-2.62)	0.00

680 AUC: area under the curve; SE: sensibility; SP: specificity; RR: relative risk; CI: confiance interval; A: accuracy

681 **Table 6 –** UIIs according to etiological agents in urine sample from non-transplanted (NTX) and in transplanted (TX) patients

Group	Variável		Total	UII1	*P*	UII2	*P*	UII3	*P*	UII4	*P*	UII5	*P*	UII6	*P*	UII7	*P*
				Mean±SD		Mean±SD		Mean±SD		Mean±SD		Mean±SD		Mean±SD		Mean±SD	
NTX	Gram (bacteria)	Neg	331	1.22±0.95	**0.00**	1.00±0.78	**0.00**	0.43±0.37	**0.00**	0.43±0.32	**0.00**	0.91±0.65	**0.00**	0.59±0.47	**0.00**	0.96±0.60	**0.00**
		Pos	170	0.22±0.33		0.18±0.27		0.22±0.33		0.31±0.32		0.26±0.28		0.42±0.41		0.37±0.37	
	E. coli	Neg	3001	0.15±0.42	**0.00**	0.12±0.35	**0.00**	0.10±0.25	**0.00**	0.22±0.30	**0.00**	0.23±0.35	**0.00**	0.35±0.41	**0.00**	0.34±0.42	**0.00**
		Pos	205	1.34±0.94		1.10±0.77		0.41±0.35		0.39±0.31		0.98±0.65		0.51±0.43		0.99±0.58	
	K. pneumoniae	Neg	3169	0.21±0.54	**0.00**	0.18±0.44	**0.00**	0.11±0.26	**0.00**	0.23±0.30	**0.00**	0.27±0.41	**0.00**	0.36±0.41	**0.00**	0.37±0.45	**0.00**
		Pos	37	1.12±0.95		0.93±0.79		0.53±0.48		0.56±0.39		0.88±0.65		0.76±0.53		0.98±0.64	
	Enterococcus sp	Neg	3169	0.22±0.56	**0.00**	0.18±0.46	**0.00**	0.12±0.27	**0.00**	0.23±0.31	**0.00**	0.27±0.42	**0.03**	0.36±0.42	**0.00**	0.38±0.46	**0.01**
		Pos	37	0.33±0.36		0.27±0.29		0.33±0.36		0.38±0.35		0.33±0.30		0.56±0.44		0.50±0.39	
	S. agalactiae (Group B)	Neg	3170	0.22±0.56	0.25	0.19±0.46	0.29	0.12±0.27	0.07	0.23±0.31	0.53	0.28±0.40	0.92	0.36±0.42	0.48	0.38±0.46	0.80
		Pos	36	0.20±0.32		0.16±0.26		0.20±0.32		0.26±0.30		0.23±0.26		0.39±0.39		0.35±0.35	
	KPC	Neg	3196	0.22±0.55	**0.00**	0.18±0.45	**0.00**	0.12±0.27	**0.00**	0.23±0.31	**0.01**	0.27±0.41	**0.00**	0.36±0.41	**0.00**	0.38±0.45	**0.00**
		Pos	10	1.32±0.98		1.08±0.80		0.50±0.34		0.49±0.27		0.99±0.64		0.99±0.58		1.26±0.61	
	P. mirabilis	Neg	3179	0.22±0.55	**0.00**	0.18±0.45	**0.00**	0.12±0.27	**0.00**	0.23±0.31	**0.00**	0.27±0.41	**0.00**	0.36±0.41	**0.00**	0.38±0.45	**0.00**
		Pos	27	1.04±0.79		0.85±0.65		0.50±0.33		0.47±0.29		0.78±0.53		0.65±0.48		0.88±0.53	
	P. aeruginosa	Neg	3191	0.22±0.55	**0.00**	0.18±0.45	**0.00**	0.12±0.27	**0.00**	0.23±0.31	**0.00**	0.27±0.41	**0.00**	0.36±0.42	**0.01**	0.38±0.45	**0.00**
		Pos	15	1.13±0.98		0.93±0.80		0.52±0.32		0.47±0.31		0.81±0.71		0.66±0.53		0.91±0.69	
	E. aerogenes	Neg	3193	0.22±0.55	**0.00**	0.18±0.45	**0.00**	0.12±0.27	**0.00**	0.23±0.31	0.17	0.27±0.41	0.07	0.36±0.42	0.48	0.38±0.45	0.30
		Pos	13	0.84±0.99		0.69±0.81		0.33±0.37		0.35±0.35		0.62±0.72		0.43±0.45		0.62±0.71	
	E. faecium	Neg	3191	0.22±0.56	0.54	0.19±0.46	0.52	0.12±0.27	0.73	0.23±0.31	0.24	0.27±0.42	0.44	0.36±0.42	0.32	0.38±0.46	0.49
		Pos	15	0.09±0.25		0.08±0.20		0.09±0.25		0.33±0.32		0.28±0.28		0.41±0.22		0.37±0.20	
	Staphylococcus sp coag neg	Neg	3196	0.22±0.56	**0.00**	0.18±0.46	**0.00**	0.12±0.27	**0.00**	0.23±0.31	**0.00**	0.27±0.42	**0.02**	0.36±0.42	0.08	0.38±0.46	0.16
		Pos	10	0.43±0.37		0.35±0.30		0.43±0.37		0.50±0.36		0.43±0.31		0.57±0.47		0.51±0.42	
	Other	Neg	3120	0.21±0.54	**0.00**	0.17±0.44	**0.00**	0.11±0.26	**0.00**	0.23±0.30	**0.00**	0.27±0.41	**0.00**	0.35±0.41	**0.00**	0.37±0.45	**0.00**
		Pos	86	0.70±0.82		0.58±0.67		0.39±0.36		0.47±0.31		0.61±0.55		0.66±0.49		0.75±0.58	
TX	Gram (bacteria)	Neg	291	1.16±0.81	**0.00**	0.95±0.66	**0.00**	0.63±0.26	**0.00**	0.58±0.23	**0.00**	0.88±0.55	**0.00**	0.61±0.29	**0.00**	0.86±0.49	**0.00**
		Pos	94	0.30±0.41		0.26±0.36		0.32±0.44		0.38±0.38		0.33±0.33		0.46±0.41		0.41±0.36	
	E. coli	Neg	689	0.41±0.60	**0.00**	0.34±0.49	**0.00**	0.32±0.38	**0.00**	0.42±0.34	**0.00**	0.43±0.42	**0.00**	0.50±0.39	**0.01**	0.50±0.42	**0.00**
		Pos	155	1.25±0.83		1.03±0.68		0.62±0.25		0.56±0.22		0.92±0.57		0.57±0.25		0.88±0.50	
	K. pneumoniae	Neg	755	0.51±0.70	**0.00**	0.42±0.58	**0.00**	0.34+-0.38	**0.00**	0.42±0.33	**0.00**	0.48±0.48	**0.00**	0.49±0.36	**0.00**	0.54±0.45	**0.00**
		Pos	89	1.02±0.73		0.84±0.60		0.66±0.27		0.64±0.23		0.80±0.49		0.69±0.35		0.82±0.48	
	Enterococcus sp	Neg	825	0.57±0.73	0.29	0.47±0.59	0.28	0.37±0.38	0.55	0.44±0.32	0.29	0.52±0.49	0.11	0.51±0.36	0.64	0.57±0.46	0.29
		Pos	19	0.37±0.55		0.31±0.46		0.38±0.57		0.40±0.49		0.35±0.42		0.51±0.52		0.45±0.47	
	S. agalactiae (Group B)	Neg	836	0.56±0.73	0.46	0.47±0.59	0.49	0.37±0.38	0.19	0.44±0.33	0.87	0.52±0.49	0.71	0.51±0.37	0.71	0.57±0.46	0.82
		Pos	8	0.53±0.33		0.44±0.27		0.53±0.33		0.47±0.3		0.4±0.26		0.50±0.33		0.45±0.29	
	KPC	Neg	814	0.55±0.72	**0.00**	0.45±0.59	**0.00**	0.36±0.38	**0.00**	0.43±0.33	**0.00**	0.51+-0.49	**0.00**	0.50±0.37	**0.03**	0.56±0.46	**0.00**

	Pos	30	1.02±0.78		0.84±0.64		0.67±0.39		0.65±0.30		0.81±0.50		0.67±0.37		0.81±0.48	
P. mirabilis	Neg	833	0.55±0.72	**0.00**	0.46±0.59	**0.00**	0.37±0.38	**0.01**	0.44±0.33	0.10	0.51±0.49	**0.00**	0.51±0.37	0.09	0.56±0.46	**0.00**
	Pos	11	1.33±0.87		1.14±0.64		0.65±0.21		0.59±0.23		1.03±0.53		0.64±0.15		0.98±0.46	
P. aeruginosa	Neg	837	0.56±0.72	**0.01**	0.46±0.59	**0.01**	0.37±0.38	**0.01**	0.44±0.33	**0.01**	0.51±0.49	**0.00**	0.51±0.37	**0.01**	0.57±0.46	**0.02**
	Pos	7	1.15±0.75		0.94±0.61		0.71±0.22		0.72±0.13		0.93±0.45		0.73±0.12		0.89±0.42	
E. aerogenes	Neg	838	0.56±0.72	0.20	0.47±0.59	0.21	0.37±0.38	0.47	0.44±0.33	0.64	0.52±0.49	0.32	0.51±0.37	0.53	0.57±0.46	0.27
	Pos	6	0.83±0.69		0.68±0.57		0.47±0.37		0.47±0.38		0.65±0.49		0.50±0.39		0.67±0.43	
E. faecium	Neg	843	0.56±0.72		0.47±0.59		0.37±0.38		0.44±0.33		0.52±0.49		0.51±0.37		0.57±0.46	
	Pos	1	0.71±0		0.58+-0		0.71+-0		0.82±0		0.71±0		0.87±0		0.77±0	
Staphylococcus sp coag neg	Neg	839	0.56±0.73	0.44	0.47+-0.59	0.47	0.37±0.38	0.21	0.44±0.33	0.27	0.52±0.49	0.63	0.51±0.37	0.80	0.57±0.46	0.84
	Pos	5	0.57±0.32		0.46+-0.26		0.57±0.32		0.56±0.34		0.48±0.29		0.52±0.33		0.46±0.29	
Other	Neg	804	0.54±0.71	**0.00**	0.45+-0.58	**0.00**	0.36±0.38	**0.00**	0.44±0.33	**0.00**	0.50±0.48	**0.00**	0.51±0.37	0.06	0.56±0.46	**0.00**
	Pos	40	0.99±0.82		0.81+-0.67		0.55±0.30		0.56±0.28		0.78±0.56		0.58±0.31		0.77±0.5	

682 Mann-Whitney test. E. faecium present only 1 identification in TX group, no permitting comparation. Chi-square test.

6 ANEXO

6.1 APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICORDIA DE PORTO ALEGRE - ISCMPA

Plataforma Brasil

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 Misericordia 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 Annes 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

IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICORDIA DE PORTO ALEGRE - ISCMPA

Continuação do Parecer: 1.663.342

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	Orcamento.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_prontuarios.jpg	27/04/2016	Samantha Brum	Aceito

Endereço: R. Profª Annes 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

IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICORDIA DE PORTO ALEGRE - ISCMPA

Plataforma Brasil

Continuação do Parecer: 1.663.342

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	Orcamento.jpg	31/05/2016 00:58:29	Samantha Brum Leite	Aceito
Outros	Formulario_de_inscricao_cep_isompa.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 Annes 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