



Universidade Federal
de Campina Grande

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE

CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE

UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE

CURSO BACHARELADO EM FARMÁCIA

**ANTIBIOTICOTERAPIA E INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO DURANTE A
GESTAÇÃO: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

ANDREIA MAYARA DUARTE SILVEIRA

Cuité – PB

2013

ANDREIA MAYARA DUARTE SILVEIRA

**ANTIBIOTICOTERAPIA E INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO DURANTE A
GESTAÇÃO: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande como forma de obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Júlia Beatriz Pereira de Souza

Cuité - PB

2013

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE
Responsabilidade Jesiel Ferreira Gomes – CBR 15 – 256

S587a Silveira, Andreia Mayara Duarte.

Antibioticoterapia e infecção do trato urinário durante a gestação: uma revisão da literatura. / Andreia Mayara Duarte Silveira. – Cuité: CES, 2014.

47 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2014.

Orientadora: Dra. Júlia Beatriz Pereira de Souza.

1. Gravidez. 2. Gravidez - trato urinário. 3. Antibioticoterapia
4. Trato urinário – infecção. I. Título.

CDU 618.2

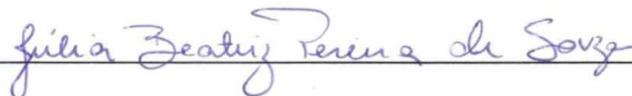
ANDREIA MAYARA DURTE SILVEIRA

**ANTIBIOTICOTERAPIA E INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO DURANTE A
GESTAÇÃO: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia, da
Universidade Federal de Campina Grande – UFCG, como requisito para obtenção do
grau de Bacharel em Farmácia

Aprovada em: 18 /03 / 2014

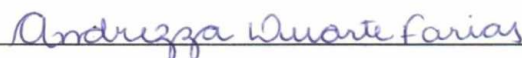
BANCA EXAMINADORA



Profª Drª Júlia Beatriz Pereira de Souza
(Orientadora)



Profª. Drª. Igara Oliveira Lima



Profª. MSc. Andreza Duarte Farias

Dedico esta monografia à minha filha Iasmim Duarte Barbalho que carrego ainda no meu ventre, sentido maior de minha vida. A meu pai e minha mãe, que sempre acreditaram em mim aos quais devo tudo que sou.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por tornar todas as coisas possíveis.

A todos os meus amigos que me incentivaram, apoiaram e acompanharam o processo de construção desse trabalho. São muitos os quais eu gostaria de agradecer, mas em especial, agradeço aos meus amigos de coração e todas as horas, que estiveram presente durante as angústias e ansiedades que fazem parte da construção de um trabalho acadêmico. Agradeço a: Iana Raissa, Maiala Liberato e Valéria Rayla. Sem vocês essa trajetória não teria sido tão prazerosa.

Agradeço a minha orientadora Prof^a Dr^a Julia Beatriz Pereira de Souza, pela competência, compreensão e incentivo.

Aos professores do curso de Farmácia, que além do conhecimento e atenção em todos os anos da faculdade, colaboraram para o meu desenvolvimento pessoal e acadêmico.

Agradeço ao meu primo Danilo Duarte por ter me ajudado a traduzir os artigos em inglês e a UFPB por terem me dado acesso a literatura da biblioteca mesma.

Agradeço, enfim, a todos que de alguma forma contribuíram para a concretização desta monografia.

“Nunca deixe que lhe digam que não vale a pena acreditar nos sonhos que se tem ou que seus planos nunca vão dar certo ou que você nunca vai ser alguém... QUEM ACREDITA SEMPRE ALCANÇA!”

(Renato Russo)

RESUMO

A infecção do trato urinário (ITU) é uma complicação comum na gestação. *Escherichia coli* é o uropatógeno mais comum, encontrado em aproximadamente 80% das pacientes infectadas. Prematuridade, baixo peso ao nascer e até morte fetal podem estar associadas à ITU na gestação. O objetivo dessa revisão foi analisar a antibioticoterapia para o tratamento da infecção do trato urinário nos diferentes trimestres da gestação. Foi realizado um levantamento bibliográfico em bases de dados acadêmico-científicos nacionais e internacionais utilizando-se as seguintes palavras chave: “infecção do trato urinário”, “gestação”, “antibioticoterapia” e “uropatógenos”. De acordo com os dados levantados, foi possível observar que a ampicilina é segura em qualquer etapa da gestação, contudo a *Escherichia coli* apresenta altos índices de resistência a essa droga. Cefalexina parece ser uma droga segura em todos os estágios da gestação. Nitrofurantoína deve ser evitada no final da gestação pelo risco de hemólise neonatal. As complicações diminuem com investigação e tratamento adequados. O rastreamento precoce da bacteriúria na gestação, mesmo que assintomática, tem benefícios maternos e fetais.

Palavras-chave: Gravidez, sistema urinário, agentes patógenos e antimicrobianos.

ABSTRACT

The urinary tract infection (UTI) is a common complication in pregnancy. *Escherichia coli* is the most common uropathogen, found in approximately 80% of the infected patients. Prematurity, low weight birth and even fetal death can be associated to UTI in pregnancy. The objective of this review was to analyse the antibiotic therapy for the treatment of the lower tract urinary infection in different trimesters of pregnancy. Was done at bibliographic stand bases of national and international academic and scientific data using the following key words: “urinary tract infection”, “pregnancy”, “antibiotic” and “uropathogens”. According to the data lifted, it was observed that, ampicillin is safe in any stage of the gestation however the *Escherichia coli* shows high rates of the resistance to this drug. Cephalexin appears to be a safe drug at all stages of pregnancy. Nitrofurantoin should be avoided in the end of the gestation by the risk of neonatal hemolysis. The complications decrease by appropriated investigation and treatment. The early screening of the bacteriuria in the gestation, even if it is asymptomatic, has maternal and fetal benefits.

Keywords: Pregnancy, Urinary tract, noxae and anti-infective agents.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1-** Representação esquemática dos aparelhos urinários feminino e masculino..... **18**
- Figura 2-** Gráfico da frequência das bactérias isolada em 160 uroculturas analisadas..... **33**

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 - Classificação dos fármacos quanto aos efeitos na gestação em categorias de risco A, B, C, D e X.....	30
Quadro 2 - Resumo das indicações e restrição de uso de antimicrobianos para o tratamento de ITUs na gestação	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ITU - Infecção do trato urinário

E. coli - *Escherichia coli*

BA - Bacteriúria assintomática

UFC/mL - Unidade formadora de colônia por mililitro

mg - Miligramas

mL – Mililitro

DNA - Ácido desoxirribonucleico

LISTA DE SÍMBOLOS

$\%$ - Porcentagem

$>$ - Maior que

$<$ - Menor que

\geq - Maior ou igual

SUMÁRIO

1.0	INTRODUÇÃO.....	14
2.0	OBJETIVOS.....	16
2.1	Objetivo geral.....	16
2.2	Objetivos Específicos.....	16
3.0	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	17
3.1	Infecção do trato urinário.....	17
3.1.1	Definição.....	17
3.1.2	Fisiopatologia.....	17
3.1.3	Formas Clínicas.....	19
3.1.3.1	Bacteriúria assintomática.....	19
3.1.3.2	Uretrite.....	20
3.1.3.3	Cistite bacteriana.....	20
3.1.3.4	Pielonefrite aguda.....	21
3.1.4	Complicações.....	21
3.1.4.1	Complicações maternas associadas às ITU.....	21
3.1.4.2	Complicações perinatais associadas às ITU.....	22
3.1.5	Etiologia.....	23
3.1.6	Epidemiologia.....	24
3.1.7	Diagnóstico.....	25
3.1.8	Tratamento.....	26
3.1.9	Profilaxia.....	27
3.2	Antibioticoterapia na gestação.....	28
3.2.1	Antimicrobianos.....	28
3.2.2	Transferência placentária.....	28

3.2.3	Alterações fisiológicas na gestação.....	29
3.2.4	Classificação dos medicamentos quanto ao uso na gravidez.....	30
4.0	METODOLOGIA.....	32
5.0	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	33
5.1	Uropatógenos mais frequentes.....	33
5.2	Antimicrobianos mais utilizados	34
5.2.1	Ampicilina.....	34
5.2.2	Cefalexina.....	35
5.2.3	Cefuroxima.....	35
5.2.4	Ceftriaxona.....	36
5.2.5	Nitrofurantoína.....	36
5.2.6	Cloranfenicol.....	36
5.2.7	Eritromicina.....	37
5.2.8	Sulfametoxazol-trimetoprim.....	37
5.2.9	Fosfomicina.....	37
5.2.10	Norfloxacina.....	38
5.2.11	Tetraciclina.....	38
5.2.12	Vancomicina.....	39
6.0	CONCLUSÕES	42
	REFERÊNCIAS	43

1.0 INTRODUÇÃO

A infecção do trato urinário (ITU) situa-se entre as mais frequentes infecções bacterianas do ser humano, figurando como a segunda infecção mais comum na população em geral, perdendo apenas para as infecções respiratórias. Ela pode atingir pessoas de qualquer sexo e idade e acomete principalmente mulheres (SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA E SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA, 2004).

Na gestação, a infecção urinária é de grande importância em função de sua elevada incidência neste período da vida da mulher, tanto por causa emocional quanto física e fisiológica, que as tornam mais vulneráveis às ITU (FEITOSA et al., 2009). É a terceira intercorrência clínica mais comum, acometendo de 10 a 12% das grávidas, sendo que a maioria destas infecções ocorre no primeiro trimestre da gravidez e pode contribuir para a mortalidade materno-infantil (GOLDMAN et al., 2001).

Estas infecções podem ser agrupadas em quatro entidades clínicas diferentes, de acordo com a localização anatômica do agravo e sítio de proliferação bacteriana, mantendo, todavia, relações entre elas: BA (urina), uretrite (uretra), cistite (bexiga) e pielonefrite (rim) (DUARTE et al., 2008; MITTAL; WING, 2005).

Dentro do espectro bacteriano que pode causar ITU na gestante, a *Escherichia coli* é o uropatógeno mais comum, responsável por aproximadamente 80% dos casos (BARROS, 2013). Vários fatores tornam a ITU uma relevante complicação do período gestacional, agravando tanto o prognóstico materno quanto o perinatal. Preocupação adicional para os profissionais responsáveis pela atenção pré-natal destas mulheres é que, além da incidência aumentada de infecções sintomáticas entre grávidas, justamente neste período, o arsenal terapêutico antimicrobiano e as possibilidades profiláticas são restritos, considerando-se a toxicidade de alguns fármacos para o produto conceptual (embrião/feto e placenta). Por estes motivos, o conjunto do diagnóstico precoce, seguido de terapêutica adequada e imediata, é imprescindível durante a assistência pré-natal, evitando comprometer o prognóstico materno e gestacional (DUARTE et al., 2008)

O emprego de antibióticos na gestante, na maioria dos aspectos, não difere de seu uso em geral. O conhecimento das infecções mais comuns na prática obstétrica, dos possíveis agentes etiológicos, dos padrões de fármaco-sensibilidade, do comportamento farmacocinético do agente, é necessário para uma criteriosa escolha do antibiótico mais

adequado. No entanto, a constatação de que quase todos os antibióticos atravessam a placenta, proporcionando uma exposição direta do feto aos seus efeitos, leva-nos a refletir e a discutir os critérios para o emprego desses fármacos na prática obstétrica (FIOL; SILVA, 2005).

Algumas complicações como prematuridade, baixo peso ao nascer e morte fetal estão associadas à ITU na gestação, neste contexto se torna importante criar subsídios para a escolha do tratamento mais adequado. Assim, a escolha do antibiótico deverá considerar, além da eficácia do fármaco frente ao agente da infecção materna, também a segurança para o feto em desenvolvimento. O clínico, ao prescrever, e o farmacêutico, ao aviar ou dispensar um medicamento, devem ter plena consciência que o fármaco administrado estará atuando em dois organismos diferentes, com especificidades muito distintas: a mãe e o feto.

2.0 OBJETIVO

2.1 – Objetivo geral

Realizar revisão da literatura sobre a farmacoterapia da Infecção urinária na gestação, visando atualizar as informações aos profissionais de saúde, a fim de melhorar o tratamento e manejo desta condição patológica e conseqüentemente diminuir suas complicações.

2.2 – Objetivos Específicos

- Identificar os principais uropatógenos;
- Identificar os antimicrobianos mais indicados no tratamento das infecções do trato urinário durante a gestação;
- Analisar a segurança do uso de antimicrobianos durante o tratamento da ITU nos diferentes trimestres de gestação.

3.0 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Infecção do trato urinário

A infecção do trato urinário (ITU) é uma patologia extremamente frequente, que ocorre em todas as idades e acomete principalmente mulheres (HEILBERG; SCHOR, 2003). A maior incidência neste grupo se deve a maior predisposição para apresentar infecções deste tipo por razões específicas em cada período de vida (ZEIGHAMI et al., 2008).

3.1.1 Definição

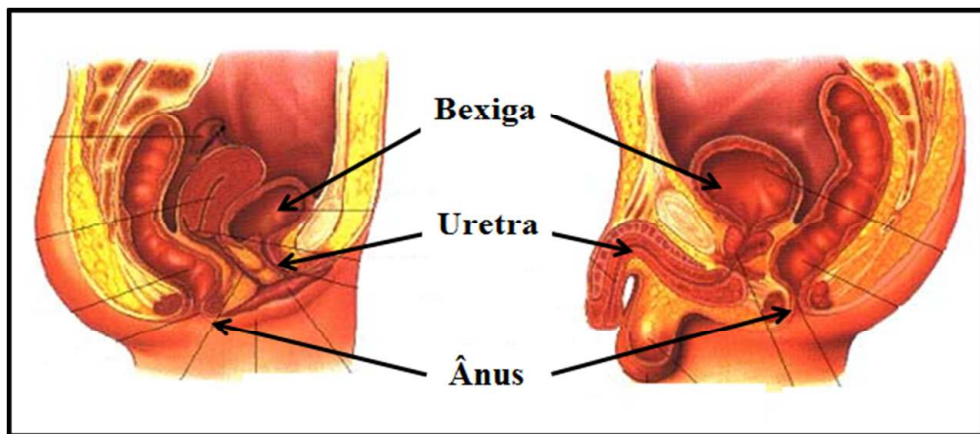
Como ITU entende-se a presença e replicação de bactérias no trato urinário, provocando danos aos tecidos do sistema urinário. No entanto, durante a gravidez, o entendimento desta definição deve ser ampliado, considerando-se os riscos potenciais de complicações decorrentes da bacteriúria assintomática (BA) (DUARTE, 2004).

Como existem dificuldades para o diagnóstico diferencial da ITU oligosintomática em gestantes, a quantificação de colônias bacterianas/mL de urina cultivado maior que 100.000 continua sendo o padrão para confirmação desse diagnóstico. Entretanto, existem situações nas quais estas definições precisam ser avaliadas de forma diferenciada, a exemplo das infecções sintomáticas com piúria, nas quais o encontro de 100 colônias/mL de urina cultivado confirma o diagnóstico. Para os casos de punção vesical, qualquer quantidade de colônias é suficiente para confirmar a suspeita diagnóstica. Para o diagnóstico de BA, necessita-se a contagem de 100.000 colônias bacterianas/mL de urina em cultivos de duas amostras urinárias distintas, para evitar os resultados falso-positivos, que podem chegar a 40% quando baseados em uma única urocultura (MAC LEAN, 2001; DUARTE, 2008).

3.1.2 Fisiopatologia

A infecção do trato urinário (ITU) situa-se entre as mais frequentes infecções bacterianas do ser humano, figurando como a segunda infecção mais comum na população em geral, perdendo apenas para as infecções respiratórias. Ela pode atingir pessoas de qualquer sexo e idade, sendo frequente em mulheres uma vez que a uretra feminina é mais curta que a masculina e localiza-se próxima ao ânus (figura 1), podendo ocorrer contaminação do trato urinário através das fezes (Sociedade Brasileira de Infectologia e Sociedade Brasileira de Urologia, 2004).

Figura 1 - Representação esquemática do aparelho urinário feminino e masculino.



Fonte: Adaptado de <http://farmaceutico.planetaclix.pt/urinario.html>

A gravidez foi considerada durante muitos anos, como o fator predisponente a todas as formas de ITU. Atualmente, há evidências de que ela como evento isolado, não é responsável por maior incidência de infecção urinária. No período gestacional ocorrem modificações anatômicas impostas ao trato urinário que predisõem a transformação de mulheres bacteriúricas assintomáticas em gestantes com ITU sintomáticas, sugerindo que o número de infecções urinárias seja mais frequente neste período da vida (PEREIRA; BORDIGNON, 2011).

Dentre essas mudanças, pode-se citar a dilatação das pelvis renais e ureteres, detectável a partir da sétima semana de gravidez. Essa dilatação progride até o momento do parto e retorna às condições normais até o segundo mês do puerpério (FIGUERÓ-FILHO et al., 2009). A associação destes fatores à redução do tônus vesical favorece a estase urinária e o refluxo vésico-ureteral, tornando as infecções assintomáticas em sintomáticas. Além disso, sabe-se que a redução da capacidade renal de concentrar a urina durante a gravidez reduz a atividade antibacteriana deste fluido, passando a excretar quantidades menores de potássio e maiores de glicose e aminoácidos, além de produtos de degradação hormonal. Neste período,

observa-se também que a urina da gestante apresenta um pH mais alcalino, favorecendo o crescimento bacteriano no trato urinário (DUARTE et al., 2008).

Os aumentos nas taxas urinárias de progesterona e estrogênio podem levar à diminuição da capacidade do trato urinário baixo de resistir à invasão bacteriana, uma vez que o hiperestrogenismo gestacional favorece a adesão de certas cepas de *Escherichia coli*, portadoras de adesinas tipo I, às células uroepiteliais. Em razão da associação destes fatores na gravidez, há maior susceptibilidade as formas sintomáticas de infecções (BAUMGARTEN et al., 2011).

3.1.3 Formas clínicas

As ITUs correspondem ao crescimento e a multiplicação de bactérias dentro do trato urinário provocando lesões de graus variáveis. Estas infecções podem ser agrupadas em quatro entidades clínicas diferentes, de acordo com a localização anatômica do agravo e sítio de proliferação bacteriana, mantendo, todavia, relações entre elas: BA (urina), uretrite (uretra), cistite (bexiga) e pielonefrite (rim) (DUARTE et al., 2008; MITTAL; WING, 2005).

3.1.3.1 Bacteriúria assintomática (BA)

Caracteriza-se como a colonização bacteriana significativa do trato urinário inferior sem sintomatologia específica (MITTAL; WING, 2005; MINISTERIO DA SAÚDE, 2010). De acordo com a Diretriz brasileira para infecções do trato urinário a BA é considerada significativa quando houver o crescimento bacteriano de 100.000 unidades formadoras de colônia por mL (UFC) /mL da mesma espécie bacteriana na cultura quantitativa, em pelo menos duas amostras de urina (LOPES; TAVARES, 2004).

Os fatores predisponentes para a BA incluem comportamento sexual, aumento da idade, multiparidade, susceptibilidade individual, baixo nível socioeconômico e história de ITUs na infância. Acredita-se que a grande maioria das gestantes bacteriúricas já possuía essa infecção no momento da concepção (ROSSI et al., 2011).

3.1.3.2 Uretrite

A uretrite é caracterizada como o acometimento uretral traduzido clinicamente por disúria e polaciúria. Na maioria dos casos as mulheres acometidas apresentam bacteriúria não significativa (<100.000 UFC/mL de urina). Outro detalhe importante é que os principais agentes etiológicos envolvidos na gênese da uretrite são os germes habitualmente encontrados na cavidade vaginal e que provocam as infecções genitais – alguns não detectáveis nos cultivos urinários de rotina, no entanto, o potencial de invasibilidade dos micro-organismos no trato urinário é baixo, explicando a baixa frequência da associação com estes micro-organismos (DUARTE et al., 2008; NICOLLE, 2006).

3.1.3.3 Cistite Bacteriana

A cistite bacteriana aguda caracteriza-se pela aderência da bactéria à bexiga levando ao quadro de infecção do trato urinário baixo. O diagnóstico, embora essencialmente clínico, inclui cultura positiva com ≥ 100.000 UFC/mL de urina de um único uropatógeno. Apresenta como sinais e sintomas clínicos urgência, frequência, disúria, piúria, hematúria sem evidência de doença sistêmica, tenesmo vesical, sensação de peso e dor no hipogástrio (MITTAL; WING, 2005).

Ao contrário da BA, o diagnóstico de cistite na gravidez não aumenta o risco de desenvolver pielonefrite. Os fatores de risco para o desenvolvimento de cistite durante a gravidez incluem os indicados para BA, bem como história de *Chlamydia trachomatis*, uso de drogas ilícitas, e menos de 12 anos de escolaridade. A cistite hemorrágica durante a gravidez é uma forma de apresentação clínica de processo que pode ter etiologia bacteriana, viral, fúngica, imune (alérgica) e radioterápica. Para seu diagnóstico, frequentemente é necessário estudo cistoscópico. Associa-se com trabalho de parto pré-termo e deve ser tratada tão logo seja diagnosticada (BAUMGARTEN et al., 2011).

3.1.3.4 Pielonefrite aguda

A pielonefrite aguda também é denominada de infecção do trato urinário alto ou nefrite intersticial bacteriana, por refletir alterações anatômicas e/ou estruturais renais, decorrentes de processo inflamatório agudo acometendo o rim e suas estruturas adjacentes. A pielonefrite é considerada positiva quando a urocultura apresentar contagem de colônias \geq 100 mil do mesmo micro-organismo. Clinicamente, a pielonefrite aguda costuma se diferenciar da cistite pela presença de sintomas clínicos mais exuberantes e sistêmicos (HEILBERG; SCHOR, 2003). Os sinais e sintomas clínicos incluem: dor no flanco (uni ou bilateral) ou abdominal, febre, mal-estar geral, anorexia, náuseas e vômitos, frequentemente associados a graus variáveis de desidratação, calafrios, cefaleia e taquipnéia. A insuficiência respiratória e a septicemia significam extrema gravidade. A febre é elevada nas formas agudas, porém são comuns os episódios de febrícula nos casos crônicos (DUARTE et al., 2006).

Associada com a morbidade materna e fetal é a forma mais grave de ITUs e a indicação mais comum de internação pré-parto. Os fatores de risco para o desenvolvimento de pielonefrite incluem os da BA e cistite, bem como uma história de pielonefrite, mal formações do trato urinário e cálculos renais (BAUMGARTEN et al., 2011).

3.1.4 Complicações

Complicações maternas e perinatais são associadas as ITU's. Portanto, o diagnóstico precoce seguido de terapêutica adequada e imediata é imprescindível para evitar o comprometimento do prognóstico materno e gestacional (PEREIRA; BORDIGNON, 2011).

3.1.4.1 Complicações maternas associadas à ITU

De forma geral, as complicações maternas das ITU são secundárias ao dano tecidual causado por endotoxinas bacterianas, ocorrendo principalmente nos quadros de pielonefrite (NEAL JR, 2008).

Embora haja bacteremia em 15 a 20% das mulheres com pielonefrite grave, poucas chegam a desenvolver choque séptico. O quadro de insuficiência respiratória ocorre em 2 a 8% das gestantes com pielonefrite devido ao aumento da permeabilidade capilar da membrana alvéolo-capilar, resultando em edema pulmonar e podendo ser agravado pelo uso de hiper-hidratação e tocolíticos, frequentemente utilizados para inibição do trabalho de parto pré-termo (DUARTE et al., 2006).

Pode ocorrer disfunção renal transitória em 25% dos casos, havendo volta à normalidade em alguns dias. Outras complicações associadas à infecção do trato urinário na gravidez incluem pré-eclâmpsia, anemia, corioamnionite e endometrite. A anemia hemolítica pode aparecer em 25 a 30% das gestantes com ITU como consequência da destruição eritrocitária decorrente da atividade das endotoxinas bacterianas. Outras alterações, como obstrução urinária, abscesso e celulite perinefrética são mais difíceis de ser encontradas e, quando presentes, estão associadas a cálculo ou quadros resistentes ao tratamento. A incidência de infecção urinária pós-parto é maior em mulheres que apresentavam bacteriúria assintomática pré-parto. Pacientes com bacteriúria persistente pós-parto podem evoluir com deterioração do clearance de creatinina, alterações na concentração urinária e aumento na incidência de alterações radiológicas compatíveis com pielonefrite crônica. Embora alguns estudos demonstrem que há relação entre ITU e hipertensão na gravidez, essa associação é controversa. No entanto, existem relatos de que essa associação exista somente em mulheres com bacteriúria de origem renal. O mesmo ocorre na anemia materna (FIGUEIRÓ-FILHO et al., 2009).

3.1.4.2 Complicações perinatais associadas à ITU

Dentre as complicações perinatais das ITU, destacam-se o trabalho de parto e parto pré-termo, recém-nascidos de baixo peso, ruptura prematura de membranas amnióticas, restrição de crescimento intra-útero, paralisia cerebral/retardo mental e óbito perinatal (NOGUEIRA; MOREIRA, 2006; NEAL DE JR, 2008).

Mais recentemente, tem sido relatados casos de leucomalácia encefálica, secundários tanto às quimiocitocinas maternas (passagem transplacentária) quanto à septicemia fetal, cuja origem foi a ITU materna. Gestações complicadas por infecção urinária estão associadas também a aumento de mortalidade fetal (DUARTE et al., 2008).

Para o aumento da incidência de trabalho de parto e parto pré-termo em gestantes com ITU, evoca-se que o início do trabalho de parto pode ser explicado por resposta inflamatória com a produção de quimiocitocinas e fosfolipase A2 e C, mediadores da produção de prostaglandinas. Outra forma pela qual o trabalho de parto pode ser desencadeado seria a colonização do fluido amniótico por bactérias originárias do foco infeccioso urinário. Essas bactérias produziram fosfolipases A e C, que atuam sobre os precursores das prostaglandinas E2 e F2 α , conseqüentemente deflagrando o trabalho de parto (DUARTE et al., 2006).

Os mecanismos aventados para as elevadas taxas de ruptura prematura de membranas amnióticas em gestantes com ITU são inúmeros. Dentre eles, o de que a ITU, direta ou indiretamente via citocinas, induz a liberação de metaloproteinases de macrófagos, as quais degradam as membranas predispondo a sua ruptura, assim como fazem as colagenases e fosfolipases bacterianas. Outro mecanismo seria sua associação com aumento da atividade uterina, promovendo aumento das taxas de corioamniorrexe (DUARTE et al., 2008).

3.1.5 Etiologia

Os organismos causadores de ITU isolados em BA, cistite, e pielonefrite são similares em mulheres grávidas e não grávidas, sendo o perfil microbiológico bem conhecido. A frequência dos germes causadores de ITU varia na dependência de onde foi adquirida a infecção (HEILBERG; SCHOR, 2003).

Enterobactérias, grupo de bacilos Gram-negativos, abrangem a maioria dos organismos de colonização, incluindo *Escherichia coli*, patógeno primário da doença em 80-90% das UTIs primárias e 70-80% das infecções de repetição. Seguida pelos demais bacilos Gram-negativos, tais como *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* e bactérias do gênero *Enterobacter* como, por exemplo, *Pseudomonas aeruginosa*. Os bacilos Gram-positivos também causam ITU (com prevalência baixa), destacando-se o Enterococos, *Streptococcus* do grupo B, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae* e outros estafilococos coagulase negativos, principalmente em casos de infecções complicadas com litíase (DUARTE et al., 2002) (DUARTE et al., 2008; BAUMGARTEN et al., 2011; ROSSI et al., 2011; HEILBERG; SCHOR, 2003).

Hoje não se aceita mais o conceito antigo de que a infecção é apenas extracelular, havendo comprovação de que algumas cepas bacterianas podem replicar no interior da célula,

explicando as dificuldades no tratamento de alguns casos (ROSEN et al., 2007). Não é evento raro o crescimento de mais de uma espécie bacteriana na urocultura, o que pode significar contaminação durante a coleta de urina (MAC LEAN, 2001).

Os micro-organismos podem atingir o trato urinário pela via ascendente, hematogena ou linfática, havendo evidências clínicas e experimentais abundantes para mostrar que a ascensão de micro-organismos da uretra é o caminho mais comum que leva a ITU, especialmente organismos de origem entérica. Isso fornece explicação lógica para a maior frequência de infecções do trato urinário em mulheres que em homens (BAUMGARTEN et al., 2011).

3.1.6 Epidemiologia

As ITUs representam as infecções bacterianas mais comuns durante a gravidez, sendo responsável por aproximadamente 10% das internações. Como estão entre as doenças infecciosas mais prevalentes têm impacto financeiro substancial para a sociedade. Apesar disso ainda há países onde não existem dados confiáveis sobre a prevalência de vários tipos de ITU e seu impacto sobre a qualidade de vida da população afetada, não há bons dados sobre o impacto na economia em geral, sendo necessários para o bom funcionamento do sistema público de saúde (BAUMGARTEN et al., 2011).

Akerele et al.(2001) referem que em cerca de 15% das mulheres terão infecção urinária em algum período da vida. Desta forma, as ITUs são grande problema de saúde relatadas entre 20% das gestantes e sendo a causa mais frequente de internação nas enfermarias obstétricas. De acordo com os dados do Ministério da Saúde (2010), no Brasil as taxas de prevalência de ITUs durante a gestação apresentam-se nesta mesma faixa.

A BA ocorre em 2-10% de todas as gravidezes (DUARTE et al., 2008). Para a bacteriúria sintomática e assintomática foram relatadas em 17,9% e 13,0% entre as mulheres grávidas, respectivamente. Ainda, cursa com risco de 20 a 30% de ocorrência de pielonefrite aguda, reduzindo para 1 a 4% mediante seu tratamento. A cistite apresenta complicações entre 1-4% de todas as gravidezes. E na pielonefrite aguda temos complicações entre 1-2% de todas as gestações (BAUMGARTEN et al., 2011).

A infecção do trato urinário apresenta-se como um problema clínico comum entre mulheres portadoras do diabetes mellitus. Tais mulheres apresentam maior frequência de infecções sintomáticas quando comparadas àquelas não portadoras de diabetes. As infecções urinárias neste mesmo grupo são, em geral, mais graves, com elevada frequência de bacteremia e envolvimento renal bilateral, aumentando, portanto, o risco de hospitalização por pielonefrite (ROSSI et al., 2011).

Sem tratamento ou falha no tratamento, a BA evolui para pielonefrite em 20-40% das mulheres grávidas. A incidência de pielonefrite aguda em mulheres grávidas, sem BA complicando o início da gravidez é menos de 1%. Com tratamento adequado na gravidez, a progressão para pielonefrite pode diminuir para 3%. Gestações complicadas por infecção urinária estão associadas ao dobro da mortalidade fetal observada em gestações normais na mesma área geográfica. A prevalência de bacteriúria na gravidez está diretamente relacionada ao nível socioeconômico (BAUMGARTEN et al., 2011).

3.1.7 Diagnóstico

O método mais importante para diagnóstico de ITU na gravidez é a cultura de urina quantitativa que, avaliada em amostra de urina colhida assepticamente, jato médio, poderá fornecer, na maioria dos casos, o agente etiológico causador da infecção e trazer subsídios para a conduta terapêutica (Sociedade Brasileira de Infectologia; Sociedade Brasileira de Urologia, 2004).

Entretanto, alguns patógenos como *Chlamydia* e *Mycoplasma* somente podem ser detectados em meios de cultura especiais. Deve-se suspeitar de infecção por esses microorganismos quando a paciente tem sintomas de ITU e piúria com urocultura negativa. A acurácia dos achados de uma urocultura padronizada depende de qual valor quantitativo de colônias define uma cultura positiva. Quando o critério tradicional de 100 mil unidades formadoras de colônias por mililitro (UFC/mL) é aplicado, a especificidade é alta, mas a sensibilidade é de apenas 50%. Reduzindo-se o limiar para 1.000 UFC/mL, nos casos de mulheres jovens com sintomas de cistite, aumenta-se consideravelmente a sensibilidade com mínima redução na especificidade (FIGUEIRÓ-FILHO et al., 2009).

3.1.8 Tratamento

Bacteriúria assintomática

Mesmo que haja restrição ao uso de alguns antimicrobianos (alto índice de resistência), o fato de o diagnóstico basear-se no resultado da urocultura, que normalmente vem junto com o antibiograma, facilita a escolha do antimicrobiano (DUARTE, 2004). Neste caso, a escolha deverá considerar o padrão de sensibilidade bacteriana baseado em antibiograma. O tratamento pode ser feito por via oral e deve se estender por sete dias, visto tratar-se de infecção em gestante.

Os antimicrobianos mais utilizados são: cefuroxima 250 mg a cada oito horas, norfloxacin 400 mg a cada doze horas, nitrofurantoína 100 mg a cada seis horas e sulfametoxazol/trimetoprim 320/1600 mg uma vez ao dia. O uso da ampicilina 500 mg a cada seis horas ou da cefalexina 500 mg a cada seis horas está cada vez mais limitado em decorrência das elevadas taxas de resistência bacteriana. O tratamento com dose única ou por curto período de tempo (três dias) mostrou altos índices de falha e não é indicado para gestantes (SMALL; VAZQUEZ, 2007).

Infecções urinárias sintomáticas

Para o tratamento ambulatorial das uretrites e cistites em gestantes, deve-se considerar a adesão da paciente ao tratamento, observando-se que amostra significativa da população atendida em serviços públicos não possui poder aquisitivo para arcar com os custos dessa terapêutica. Outro detalhe é saber se esta infecção é comunitária, ou seja, aquela que ocorre com pelo menos um mês de intervalo entre internação prévia, isenta de abordagem física em vias urinárias e/ou farmacológica sistêmica. Nesse caso, o tratamento mais adequado para cistite aguda considera o uso de cefuroxima 250 mg a cada oito horas, norfloxacin 400 mg a cada doze horas e nitrofurantoína 100 mg a cada seis horas. As preocupações com o uso da norfloxacin para tratar ITU em gestantes têm se mostrado infundadas, liberando seu uso como segunda opção. Face à possibilidade de efeitos colaterais, a nitrofurantoína tem sido reservada como opção secundária e para a profilaxia (DUARTE, 2004).

No tratamento da pielonefrite, devem-se levar em consideração medidas de suporte a depender do grau de acometimento sistêmico da paciente. A terapêutica antimicrobiana das

pielonefrites é preferencialmente iniciada por via parenteral, só passando para via oral quando existe remissão do quadro clínico agudo por mais de 24-48 horas. Os antimicrobianos indicados são cefuroxima 750 mg, a cada oito horas, e ceftriaxona 1 g ao dia. Outras boas opções são a norfloxacin, 400 mg a cada doze horas, e a nitrofurantoína, 100 mg a cada seis horas, com o inconveniente de ser tratamento via oral para pielonefrite. Opções como cefalotina 1 g a cada seis horas e ampicilina 1 g a cada seis horas só se forem baseadas em antibiograma (DUARTE et al., 2008).

Segundo dados brasileiros do Ministério da Saúde (2010), o tratamento para as infecções urinárias durante a gestação é dividido em dois momentos:

1º) curta duração (3-5 dias) consistindo em: nitrofurantoína 100mg via oral (VO) (6-6 horas), ampicilina 500mg VO (6-6 horas), amoxicilina 500mg VO (8-8 horas), cefalexina 500mg VO (6-6 horas);

2º) longa duração (7-10 dias) consistindo em: nitrofurantóina 100 mg VO (6-6 horas), ampicilina 500mg VO (6-6 horas), amoxicilina 500mg VO (8-8 horas), cefalexina 500mg VO (6-6 horas).

Controle de cura da ITU sintomática

O controle de tratamento é feito utilizando-se a urocultura, solicitada sete dias após o término do tratamento (controle da efetividade terapêutica), mensalmente nos três primeiros meses e, caso todas sejam negativas, bimensalmente a seguir, até o término da gravidez (DUARTE et al., 2008).

3.1.9 Profilaxia

De maneira geral, quando há um segundo episódio de ITU na mesma gravidez, deve-se fazer a quimioprofilaxia, independentemente da existência de fator predisponente identificado. Essa conduta baseia-se nos riscos de desenvolvimento de complicações da ITU. As drogas mais utilizadas são a nitrofurantoína (100 mg/dia via oral), associação de clotrimazol com trimetoprim (400mg/ dia via oral) e norfloxacin (400 mg/dia via oral). No período próximo ao termo da gravidez, devem-se suspender essas medicações devido ao risco

de hiperbilirrubinemia neonatal (FIGUEIRÓ-FILHO et al., 2009; BAUMGARTEN et al., 2011).

3.2 ANTIBIOTICOTERAPIA NA GESTAÇÃO

3.2.1 Antimicrobianos

Os antimicrobianos são substâncias que têm a capacidade de inibir o crescimento e/ou destruir micro-organismos. Podem ser produzidos por bactérias ou por fungos ou podem ser total ou parcialmente sintéticos. O principal objetivo do uso de um antimicrobiano é o de prevenir ou tratar uma infecção, diminuindo ou eliminando os organismos patogênicos e, se possível, preservando os micro-organismos da microbiota normal. Para isso é necessário conhecer os germes responsáveis pelo tipo de infecção a ser tratada. O emprego indiscriminado dos antimicrobianos em pacientes é responsável pelo desenvolvimento de resistência microbiana. A expressão “resistente” significa que o germe tem a capacidade de crescer *in vitro* em presença da concentração que essa droga atinge no sangue, ou seja, o conceito é dose-dependente. No entanto, a concentração sanguínea de muitos antimicrobianos é inferior à concentração alcançada pelo mesmo em outros líquidos ou tecidos corpóreos, o que torna possível que a bactéria seja “resistente” a um determinado antibiótico no sangue, mas sensível se estiver em outro sítio (MELO et al., 2012).

3.2.2 Transferência placentária de fármacos para o feto

O processo de transferência de fármacos para o feto é a difusão simples. Esse processo é influenciado por fatores físico-químicos dependentes do antibiótico como: peso molecular, lipossolubilidade, grau de ionização e, ainda, o grau de ligação a proteínas plasmáticas. Como os antibióticos, em sua maioria, são substâncias altamente lipossolúveis, de baixo peso molecular, atravessam com muita facilidade a placenta, atingindo o compartimento intrauterino com conseqüente exposição ao feto e diminuição da concentração plasmática materna (NIEBYL, 2003).

Os antibióticos com baixo índice de ligação a proteínas plasmáticas são os que alcançam maiores concentrações no soro fetal. Em vista disso, parece muito claro que as alterações fisiológicas decorrentes da gestação modificam de forma significativa a farmacocinética dos antibióticos, levando a uma diminuição da concentração plasmática materna em torno de 10 a 50%. Essa diminuição pode acarretar concentrações sub-inibitórias do antibiótico no foco infeccioso, levando ao fracasso terapêutico. Em contrapartida, altas concentrações no sangue materno podem atingir o feto provocando alterações em sua formação e seu desenvolvimento. O clínico deve estar atento para esses fatores quando da prescrição de um antibiótico e, caso haja necessidade de uma alta concentração no sangue materno, deve dar preferência para os de classes de segurança bem estabelecida (FIOL; SILVA, 2005).

3.2.3 Alterações fisiológicas na gestação

As alterações decorrentes da gestação modificam o comportamento de diversos fármacos no organismo materno. A compreensão dessas alterações é de fundamental importância para se conhecer seus reflexos na farmacocinética dos antibióticos. Durante a gestação, ocorre um aumento da água e da gordura corporal, que condicionam um aumento do peso total da mulher. A concentração de albumina decresce e o volume plasmático aumenta, levando, concomitantemente, ao aumento da pré-carga e da taxa de filtração glomerular. A motilidade gástrica diminui, com dispepsia, náuseas e vômitos, existindo, também, um aumento do volume sanguíneo e da circulação sanguínea uterina. Essas modificações contribuem para alterações na absorção, distribuição e eliminação dos antibióticos durante a gravidez. O conhecimento da farmacocinética na gravidez é importante para um correto ajuste da posologia dos antibióticos (FIOL; SILVA, 2005).

De uma forma geral, as concentrações plasmáticas de antibióticos são menores em mulheres grávidas do que em mulheres não grávidas. Essa diferença é atribuída a alterações no volume de distribuição destes fármacos, associada a um aumento na taxa de filtração glomerular (NIEBYL, 2003).

Alguns trabalhos têm mostrado um aumento na concentração urinária de antibióticos em mulheres grávidas quando comparadas a mulheres não grávidas, o que significa um

aumento em sua excreção, com conseqüente prejuízo da biodisponibilidade (LOEBSTEIN et al., 2002).

3.2.4 Classificação dos medicamentos quanto ao uso na gravidez

A tragédia da talidomida, no início da década de 1960, marca o início de um tempo de reflexão e de especial atenção da prática médica sobre o uso de medicamentos na gestação. Estudos clínicos têm, desde então, auxiliado a esclarecer muitos pontos obscuros relacionados à terapêutica medicamentosa durante a gravidez. Poucos, entretanto, têm sido conduzidos no âmbito da avaliação do uso de medicamentos durante a gestação (OSORIO-DE-CASTRO et al., 2004).

A utilização de medicamentos durante a gravidez deve ser vista com cautela e estar sujeita à criteriosa avaliação de benefício/risco, devido às implicações sobre a higidez do feto. (OLATUNBOSUN *et al.*, 1998).

Com o propósito de orientar o prescritor na escolha terapêutica mais adequada para uma gestante, a agência americana Food and Drug Administration (FDA) classificou os fármacos quanto aos efeitos na gestação em categorias de risco A, B, C, D e X (MEADOWS, 2011):

Quadro 1 - Classificação dos fármacos quanto aos efeitos na gestação em categorias de risco A, B, C, D e X.

Categoria A	Refere-se a medicamentos e substâncias para as quais os estudos controlados em mulheres não têm mostrado risco para o feto durante o primeiro trimestre e a possibilidade de dano fetal é bastante remota.
Categoria B	Os estudos realizados em animais não indicam que a substância oferece riscos para o feto, mas não há estudos controlados em humanos que mostrem efeitos adversos sobre o feto. Também se aplica aos medicamentos nos quais os estudos em animais mostraram efeitos adversos sobre o feto, mas os estudos controlados em humanos não demonstraram riscos para o feto. Os medicamentos e substâncias incluídas nessa categoria devem ser prescritos com Cautela .
Categoria C	Os estudos em animais têm demonstrado que esses medicamentos podem exercer efeitos teratogênicos ou é tóxico para os embriões, mas não há

	<p>estudos controlados em mulheres ou não há estudos controlados disponíveis em animais nem em humanos. Os medicamentos e substâncias incluídas nessa categoria são considerados de prescrição com Risco.</p>
Categoria D	<p>Nessa categoria existe evidência de risco para os fetos humanos, mas os benefícios em certas situações, como por exemplo, nas doenças graves ou que põem em risco a vida e para as quais não existe outra alternativa terapêutica, podem fazer com que o uso durante a gravidez esteja justificado, apesar dos riscos. Os medicamentos e substâncias incluídas nessa categoria são considerados como sendo de prescrição com Alto Risco.</p>
Categoria X	<p>Os estudos em animais ou humanos têm demonstrado que o medicamento causa alterações fetais ou há evidência de aumento no risco para o feto com base na experiência em humanos ou ambos. O risco supera claramente qualquer possível benefício. Os medicamentos e substâncias incluídas nessa categoria são considerados como de prescrição de Perigo.</p>

4.0 METODOLOGIA

Para a composição da presente revisão foi realizado um levantamento bibliográfico em bases de dados no portal de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES); MEDLINE, HIGHWIRE, PUBMED, LILACS-BIREME e COCHRANE; SCIELO, BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE (BVS), BIREME; de artigos científicos nacionais e internacionais publicados. Para a busca dos artigos foram utilizadas as seguintes palavras chave: “infecção do trato urinário” (urinary tract infection), “gestação” (gestation), “antibioticoterapia” (antibiotic therapy) e “uropatógenos” (uropathogens). Não houve restrição de ano de publicação, porém foi dado prioridade aos estudos mais recentes.

Tratou-se de uma revisão integrativa da literatura, que segundo Benefield (2003) inclui a análise de pesquisas relevantes que dão suporte para a tomada de decisão e a melhoria da prática clínica, possibilitando a síntese do estado do conhecimento de um determinado assunto, além de apontar lacunas do conhecimento que precisam ser preenchidas com a realização de novos estudos (POLIT; BECK, 2006). Este método de pesquisa permite a síntese de múltiplos estudos publicados de maneira sistemática e ordenada, possibilitando conclusões gerais a respeito de uma particular área de estudo (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, artigos originais, revisões, consensos e diretrizes sobre infecção urinária durante a gestação. Os critérios de elegibilidade foram estudos que apresentassem dados referentes à fisiopatologia, etiologia, epidemiologia, métodos de diagnóstico e a antibioticoterapia da infecção urinária na gestação, sendo selecionados e analisados por meio de leitura crítica.

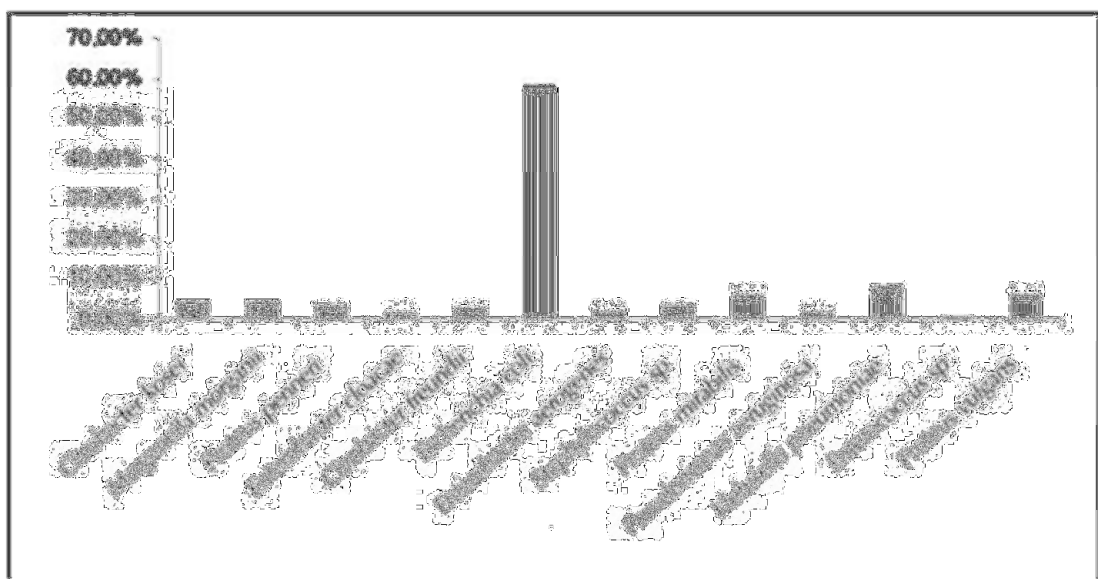
5.0 RESULTADOS E DISCUSSÃO

No período gestacional, a incidência das ITUs é aumentada e faz deste período, um arsenal terapêutico antimicrobiano e possibilidades profiláticas restritas, considerando-se a toxicidade das drogas para o feto. E se não tratada, prematuridade, baixo peso ao nascer e até morte fetal podem estar associadas à ITU na gestação. Normalmente, após o diagnóstico clínico da infecção urinária aguda e confirmação com exame de urina, na maioria dos casos a instituição do tratamento demanda urgência, sem tempo para a obtenção do resultado da urocultura e antibiograma. Entretanto, a terapêutica correta seria considerar o padrão de sensibilidade desse microrganismo aos antimicrobianos propostos (DUARTE et al., 2002).

5.1 Uropatógenos mais frequentes

O uropatógeno mais frequentemente isolado nas uroculturas foi a *Escherichia coli*, mostrando, ser o principal agente bacteriano em infecções urinárias (Figura 2), com percentual variando entre 58,75% e 80% (ARAÚJO; QUEIROZ, 2012; FILHO et al., 2013; JACOCIUNAS & PICOLI, 2007; DUARTE et al., 2002; DUARTE et al., 2008; FIGUEIRÓ-FILHO et al., 2009, PEREIRA; BORDIGNON, 2011).

Figura 2 - Gráfico da frequência das bactérias isolada em 160 uroculturas analisadas.



Fonte: ARAÚJO E QUEIROZ, 2012.

Outros organismos como *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, espécies de *Staphylococcus*, *Streptococcus* e *enterobactérias* contribuem para a grande maioria dos casos restantes (FILHO et al., 2013; JACOCIUNAS & PICOLI, 2007; DUARTE et al., 2002; DUARTE et al., 2008; FIGUEIRÓ-FILHO et al., 2009, PEREIRA; BORDIGNON, 2011).

5.2 Antimicrobianos mais utilizados

Entre os antimicrobianos mais utilizados para o tratamento das ITU em gestantes são Ampicilina, Cefalexina, Cefuroxim, Ceftriaxona, Nitrofurantoína, Sulfametoxazol-trimetoprim, Fosfomicina, Norfloxacin e a. (DUARTE et al., 2008; BAUMGARTEN et al., 2011).

5.2.1 Ampicilina

Apesar de sua demonstrada passagem para o líquido amniótico, a ampicilina não parece produzir efeitos danosos ao embrião. Distribui-se por todos os tecidos fetais e é excretada no líquido amniótico pelo rim, alcançando níveis maiores que os sanguíneos, para posteriormente ser deglutida novamente pelo feto. Infelizmente a *E. coli* apresenta altos índices de resistência antimicrobiana à ampicilina (RICO; CRUZ, 2002).

A maioria dos autores concorda em assinalar que as penicilinas e as cefalosporinas são os únicos antimicrobianos seguros em qualquer etapa da gestação (RICO; CRUZ, 2002). O Collaborative Perinatal Project monitorizou 50.282 mães e seus recém-nascidos, os quais foram expostos a derivados da penicilina no primeiro trimestre. Para o uso em qualquer trimestre da gestação foram recrutadas 7.171 gestantes. Em nenhum dos grupos foi encontrada alguma evidência que sugira relação com malformações maiores ou menores ou defeitos individuais. Baseado nesses dados é improvável que ampicilina seja teratogênica (BRIGGS et al., 2005).

Estudos realizados por Pereira e Bordignon (2011), mostraram alto índice de resistência (43%) para cepas de *E. coli*, *Staphylococcus saprophyticus* e *Streptococcus agalactie*, o que não o caracteriza como um bom antimicrobiano de escolha para o tratamento.

5.2.2 Cefalexina

As cefalosporinas, principalmente as de primeira geração (cefalexina), têm sido utilizadas como antibióticos de primeira escolha no tratamento das ITU; entretanto não existem estudos adequados e bem controlados feito com gestantes que comprovem a segurança do tratamento (PEREIRA; BORDIGNON, 2011).

Parece demonstrado que as cefalosporinas cruzam a placenta e penetram nos fluidos fetais sem aparente toxicidade. Cefalexina é a cefalosporina oral mais utilizada e deve-se destacar que produz 30% de efeitos secundários em gestantes, cujo maior expoente é a candidíase vaginal (RICO; CRUZ, 2002). Cefalosporinas devem ser utilizadas em infecções complicadas ou resistentes (KRCMERY et al., 2001).

Muitos estudos publicados descreveram a administração da cefalexina em pacientes grávidas durante os vários estágios da gestação, nenhum deles estabeleceu relação entre o uso da cefalexina e defeitos congênitos ou toxicidade em recém-nascidos. Contudo, mesmo que as cefalosporinas sejam consideradas seguras para o uso durante a gestação, deve-se relatar um estudo, envolvendo 229.101 gestações completas, no qual 3.613 recém-nascidos foram expostos a cefalexina durante o primeiro trimestre. Foram observados 176 (4,9%) defeitos maiores congênitos (154 esperados). Os dados de defeitos totais, defeitos cardiovasculares e fendas palatinas sugerem uma associação entre cefalexina e defeitos congênitos, porém outros fatores como doenças maternas, uso concomitante de outras drogas e o acaso podem estar envolvidos (BRIGGS et al., 2005).

5.2.3 Cefuroxima

Estudos em animais não demonstram risco ao feto quando tomado durante a gravidez, no entanto não existem estudos em humanos que comprovem sua segurança, portanto, é classificado na Categoria B de risco na gravidez. A cefuroxima atravessa a placenta, porém não há nenhuma evidência experimental dos efeitos embriogênicos e teratogênicos atribuídos ao mesmo.

5.2.4 Ceftriaxona

Deve ser evitada no dia anterior ao parto devido à possibilidade de deslocamento da bilirrubina e subsequente kernicterus (HOOTON; STAMM, 2009).

5.2.5 Nitrofurantoína

A droga Nitrofurantoína deve ser evitada, no último trimestre de gestação, devido à possibilidade de hemólise neonatal, em função da imaturidade enzimática, e em pacientes com função renal diminuída (SANTOS et al., 2002; RICO; CRUZ, 2002; DUARTE et al., 2008). Nitrofurantoína aumenta o risco de hemólise e deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) em neonatos. Em geral, é usada com segurança nos dois primeiros trimestres da gestação, porém se contraindica no último trimestre (RICO; CRUZ, 2002).

5.2.6 Cloranfenicol

O cloranfenicol é classificado na categoria C do FDA e seu uso durante a gestação ainda é muito controverso, pois apesar de atravessar a placenta com grande facilidade, atingindo altos níveis no feto, não há relatos na literatura sobre seu potencial teratogênico. Alguns autores relatam que em virtude de seu mecanismo de ação interferir com a síntese protéica, ele poderia alterar a síntese proteica fetal levando à malformações. Entretanto, o único estudo retrospectivo sobre teratogenicidade humana com o uso do cloranfenicol relata que o uso do mesmo durante os estágios iniciais da gestação não demonstrou qualquer padrão de teratogenicidade (CZEIZEL et al., 2000).

Embora a literatura não tenha encontrado qualquer alteração no desenvolvimento e na viabilidade fetal, é no recém-nascido que reside o maior problema deste fármaco. Apesar da potencialidade hematotóxica do cloranfenicol ser conhecida, não são descritos danos hematológicos em fetos nascidos de mães que utilizaram o fármaco, exceto pela ocorrência de anemia em conceptos de cães e camundongos fêmeas que receberam altas doses e por tempo prolongado durante a gravidez (TAVARES, 2001).

Sua metabolização é essencialmente hepática e grandemente dependente de conjugação com o ácido glicurônico, sistema que ainda não está completamente desenvolvido no recém-nascido, principalmente nos prematuros. A dificuldade de conjugar este fármaco e posterior excreção causa seu acúmulo nestes pacientes, levando ao aparecimento da chamada “síndrome cinzenta”. Em virtude do risco, embora pequeno de síndrome cinzenta no neonato e dos danos hematológicos causados pelo fármaco, recomenda-se que seu uso seja restrito a infecções em que não haja qualquer outra alternativa terapêutica eficaz. Essa droga deve ser utilizada em casos em que o benefício de seu uso seja maior que o seu risco (FIOL; AVALLONE, 2005).

5.2.7 Eritromicina

A eritromicina em sua forma base, com os beta-lactâmicos, é considerada um dos fármacos mais inócuos à gestação, contudo em sua forma estolato é hepatotóxica. Possui escassa atividade sobre as bactérias gram-negativas, o que limita seu uso em infecções urinárias (RICO; CRUZ, 2002).

5.2.8 Sulfametoxazol-trimetoprim

Sulfonamidas são seguras, exceto nos últimos dias antes do parto (HOOTON; STAMM, 2009). Durante o último mês da gestação movem a bilirrubina dos seus receptores causando kernicterus no recém-nascido. Trimetoprim geralmente é evitado, especialmente no primeiro trimestre da gestação, por ser um antagonista do ácido fólico e por poder interferir no desenvolvimento do tubo neural. Portanto, não deve ser utilizado no primeiro trimestre da gestação porque existe uma possibilidade de teratogenicidade (SANTOS et al.,2002).

5.2.9 Fosfomicina

Fosfomicina parece ser segura para uso durante a gestação (HOOTON; STAMM, 2009). É mais ativa em gram-positivos, fato que limita seu uso em infecções urinárias (RICO; CRUZ, 2002).

5.2.10 Norfloxacin

As fluoroquinolonas, grupo ao qual pertence a norfloxacin, atuam bloqueando a DNA girase, com efeito bactericida principalmente contra bactérias gram-negativas e gram-positivas e algumas cepas de *P. aeruginosa* (SANTOS et al., 2002).

Embora as fluoroquinolonas alcancem altas concentrações renais e são comumente usadas em pacientes não gestantes, o risco de artropatia nos recém-nascidos contraindicam a sua utilização durante a gravidez (BAUMGARTEN et al., 2011).

Estudos em animais demonstraram que as fluoroquinolonas prejudicam o desenvolvimento da cartilagem. Embora esse efeito adverso não tenha sido descrito em humanos, quinolonas devem ser evitadas durante a gestação. Alguns autores preferem dizer que este fármaco deve ser usado com cautela porque em circunstâncias especiais, como pacientes que apresentem resistência a outros antibióticos ou em bacteriúrias sintomáticas de difícil erradicação, as fluoroquinolonas podem ser utilizadas (SANTOS et al., 2002).

5.2.11 Tetraciclina

Todas as tetraciclina atravessam a placenta de maneira significativa, atingindo altos níveis sanguíneos. As concentrações plasmáticas no cordão umbilical atingem 60% e no líquido amniótico 20% da concentração plasmática materna. As tetraciclina são encontradas em altas concentrações no leite materno, embora quase totalmente queladas pelo cálcio lácteo (CZEIZEL; ROCKENBAUER, 2000).

Em virtude de sua alta afinidade por cálcio e tecidos mineralizados, ligam-se de maneira muito intensa a ossos e dentes em desenvolvimento, tornando-os irreversivelmente manchados. Essas manchas têm implicações estéticas e não clínicas visto que a dureza, a integridade e a porosidade dos tecidos permanecem preservadas. Em virtude disso, alguns autores contraindicam seu uso após a vigésima semana gestacional, estágio gestacional de calcificação de tecidos duros (FIOL; SILVA, 2005).

Czeizel e Rockembauer (2000), em estudo retrospectivo, mostram que as tetraciclina, em especial a oxitetraciclina, apresenta efeitos teratogênicos importantes, como defeitos no tubo neural, fenda palatina e anormalidades morfológicas cardiovasculares significativas.

Outra consideração importante a ser feita ao se estabelecer uma terapia com tetraciclina em gestantes diz respeito à saúde materna. Schultz e colaboradores (1963) relatam diversas mortes maternas associadas ao uso deste fármaco durante a gestação para o tratamento de pielonefrites. As pacientes tratadas com altas doses (2,4 a 3,5 g/dia) de tetraciclina durante o segundo trimestre da gestação apresentaram icterícia, acidose e choque. Estudos necroscópicos mostraram necrose hepática aguda gordurosa. Estudos mais recentes relatam os mesmos efeitos (HAUTEKEETE, 1995).

Em vista desses efeitos, o FDA (Food and Drug Administration) (2005) classifica todas as tetraciclina na categoria D de risco de teratogenicidade.

Categoria D: há evidências de riscos em fetos humanos. Só usar se o benefício justificar o risco potencial, em situações de risco de vida ou em casos de doenças graves para as quais não se possam utilizar drogas mais seguras, ou se estas drogas não forem eficazes (FIOL; SILVA, 2005).

Administrada antes do quarto mês de gestação produz, por quelação do cálcio, ao competir com esse em áreas de nova formação de osso, descoloração dentária, hipoplasia do esmalte e tendência de cáries nas crianças. Além disso, provoca fluorescência óssea, cataratas e anomalias congênitas da mão. No segundo e no terceiro trimestres deverá ser usada somente quando for a única indicação (RICO; CRUZ, 2002).

5.2.12 Vancomicina

Atravessa a barreira placentária e pode associar-se a algum risco de ototoxicidade e nefrotoxicidade, por essa razão se deve reduzir seu uso a situações especiais (RICO; CRUZ, 2002).

Sobre a segurança dos antimicrobianos durante a gravidez, nota-se uma grande dificuldade de se encontrar estudos controlados na literatura. De forma geral, as informações disponíveis são escassas, oriundas de casuísticas limitadas ou com limitações metodológicas impostas pelas próprias dificuldades de se efetivarem estudos desta natureza em gestantes. Assim, a escolha do antibiótico deverá considerar, além da eficácia do fármaco frente ao agente da infecção materna, também a segurança para o feto em desenvolvimento. O clínico,

ao prescrever, e o farmacêutico, ao aviar ou dispensar um medicamento, devem ter plena consciência que o fármaco administrado estará atuando em dois organismos diferentes, com especificidades muito distintas: a mãe e o feto.

Os estudos clínicos e epidemiológicos relacionados à segurança de antibióticos, por questões éticas e legais são realizados em mulheres não grávidas e seus resultados extrapolados para gestantes. Além disso, diversas alterações fisiológicas que ocorrem na gestante interferem diretamente na farmacocinética dos antibióticos, podendo levar a aumentos na concentração plasmática e efeitos tóxicos desses fármacos ou ainda a concentrações plasmáticas sub-inibitórias, anulando o efeito do antibiótico, trazendo como consequência o insucesso terapêutico e o surgimento de resistência bacteriana (FIOL; AVALONE, 2005).

Neste contexto, a segurança dos antimicrobianos em grávidas ainda não é bem estabelecido devido esse grupo ser excluídos nas pesquisas relacionadas. Os resultados acima discutidos estão resumidos no quadro 1.

Quadro 2- Resumo das indicações e restrição de uso de antimicrobianos para o tratamento de ITUs na gestação.

Antimicrobiano	Trimestre Gestacional			Advertência	Risco	Referência
	1°	2°	3°			
Ampicilina	Verde	Verde	Verde	Altos índices de resistência da <i>E. coli</i> .	B	RICO et al.,2002; MELO et al., 2012.
Cefalexina e Cefuroxima	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Ausência de estudos adequados com gestantes	B	PEREIRA et al., 2011; MELO et al., 2012.
Ceftriaxona	Amarelo	Amarelo	Vermelho	Evitar no dia anterior ao parto - possibilidade de deslocamento da bilirrubina e subsequente kernicterus	B	HOOTON et al., 2009; MELO et al., 2012.
Cloranfenicol (estearato)	Amarelo	Amarelo	Vermelho	“Síndrome cinzenta” no recém-nascido	C	FIOL; AVALLONE, 2005; MELO et al., 2012.
Eritromicina	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Hepatotóxica na forma estolato; Escassa atividade bactérias gram-negativas.	B	RICO et al., 2002; MELO et al., 2012.
Fosfomicina	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Mais ativa em gram-positivos	B	RICO et al., 2002; MELO et al., 2012.
Nitrofurantoína	Verde	Verde	Vermelho	Hemólise neonatal	B	SANTOS et al., 2002; RICO et al.,2002; DUARTE et al., 2008; MELO et al., 2012.
Norfloxacina	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Risco de artropatia nos recém-nascidos; Inativas contra <i>Enterococcus</i> e anaeróbios	C	BAUMGARTEN et al., 2011 SANTOS et al., 2002; MELO et al., 2012
Sulfametoxazol-trimetoprim	Vermelho	Amarelo	Vermelho	Sulfonamidas causam kernicterus; Trimetoprim - possibilidade de teratogenicidade.	C	HOOTON et al.,2009 SANTOS et al.,2002
Tetraciclina	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Ligação intensa a ossos e dentes em desenvolvimento; Efeitos teratogênicos.		FIOL; AVALLONE, 2005; CZEIZEL E ROCKEMBAUER, 2000; MELO et al., 2012
Vancomicina	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Atravessa a barreira placentária; Pode associar-se a algum risco de ototoxicidade e nefrotoxicidade	C	RICO et al., 2002; MELO et al., 2012

Legenda: Verde= indicado; amarelo: indicado com restrições; vermelho=contra-indicado

6.0 CONCLUSÕES

De acordo com a revisão realizada pode-se concluir que:

- A infecção do trato urinário (ITU) é uma complicação comum na gestação. *Escherichia coli* é o uropatógeno mais comum, seguido de *Proteus sp.*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.* e *Enterococcus sp.*
- A proporção de complicações maternas e perinatais das ITUs diminui através de investigação e tratamento adequados. O rastreamento precoce da bacteriúria na gestação, mesmo que assintomática, tem benefícios.
- De acordo com os dados da literatura os fármacos mais indicados são: a ampicilina que é segura em qualquer etapa da gestação, contudo a *Escherichia coli* apresenta altos índices de resistência a essa droga; a Cefalexina parece ser uma droga segura em todos os estágios da gestação; Nitrofurantoína deve ser evitada no final da gestação pelo risco de hemólise neonatal.
- Os dados relativos à segurança e eficácia do uso de antibióticos durante a gestação são muito escassos em virtude da dificuldade em estudar a ação desses fármacos em fetos e neonatos.
- Portanto, evidenciou-se a necessidade de intensificação da farmacovigilância, como fonte de dados para sistematização de informações úteis no manejo da terapia antimicrobiana na gravidez, de forma segura e eficaz.

REFERÊNCIAS

AKERELE, J.; ABHULIMEN, P.; OKONOFUA, F. Prevalence of asymptomatic bacteriuria among pregnant women in Benin City. **J Obst Gynaec**, v. 21, p. 141-4, 2001.

ARAUJO, K. L.; QUEIROZ, A.C. Análise do perfil dos agentes causadores de infecção do trato urinário e dos pacientes portadores, atendidos no Hospital e Maternidade Metropolitano-SP. **Journal of the Health Sciences Institute**, v. 30, n.1, p. 7-12, 2012.

BENEFIELD, L. E. Implementing evidence-based practice in home care. **Home Healt. Nurs.**, v.21, n.12, p. 804-11, 2003

BARROS, S. R. A. Infecção urinária na gestação e sua correlação com a dor lombar versus intervenções de enfermagem. **Revista Dor**, v. 14, n. 2, p. 88-93, 2013.

BAUMGARTEN, M. C. S. et al. Infecção Urinária na Gestação: uma Revisão da Literatura. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, RS, Brasil. Unopar Científica Ciências Biológicas e da Saúde, v. 13, p. 333-42, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Manual técnico: gestação de alto risco**. Brasília; 2010.

BRIGGS, G. G.; FREEMAN, R. K.; YAGGE, S. J. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2005.

CZEIZEL, A. E. et al. A population-based case-control teratologic study of oral chloramphenicol treatment during pregnancy. **European Journal of Epidemiology**, v. 16, p. 323-327, 2000.

CZEIZEL, A. E.; ROCKENBAUER, M. A population- based case-control teratologic study of oral oxytetracycline treatment during pregnancy. **European Journal of Epidemiology**, v. 88, n. 1, p. 27-33, 2000.

DUARTE, G. Diagnóstico e condutas nas infecções ginecológicas e obstétricas. 2a ed. Ribeirão Preto: FUNPEC; 2004.

DUARTE, G. et al. Infecção urinária na gravidez: análise dos métodos para diagnóstico e do tratamento. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 24, n. 7, p. 471-477, 2002.

DUARTE, G.; MARCOLIN, A. C.; QUINTANA, S. M.; CAVALLI, R. C. Infecção urinária na gravidez. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 30, n. 2, p. 93- 100, 2008.

DUARTE, G.; QUINTANA, S. M.; EL BEITUNE, P.; MARCOLIN, A.C.; CUNHA, S. P. Infecções gênito-urinárias na gravidez. In: Alves Filho N, Corrêa MD, Alves Jr JMS, Corrêa Jr MD, editores. **Perinatologia básica**. 3a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 129-41, 2006.

FEITOSA, D. C. A.; SILVA, M. G.; PARADA, C. M. G. L. Acurácia do exame de urina simples para diagnóstico de infecções do trato urinário em gestantes de baixo risco. **Rev Latino-Am Enfermagem**, v. 17, n. 4, 2009.

FIGUERÓ-FILHO, E. et al. Infecção do trato urinário na gestação: aspectos usuais. **Femina**, v. 37, n. 3, p. 165-71, 2009.

FILHO, A. C. et al. Estudo do perfil de resistência antimicrobiana das infecções urinárias em mulheres atendidas em hospital terciário. **Rev Bras Clin Med**. São Paulo, vol. 11, n. 2, p. 102-7, 2013.

FIOL, F. S. D.; AVALLONE, A. M. Uso de cloranfenicol na gestação. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 2, n. 1, p. 31-37, 2005.

FIOL, F. S. D.; SILVA, A. Uso de tetraciclinas durante a gestação. **UNOPAR Cient. Ciênc. Biol. Saúde**, Londrina, v. 7, n. 1, p. 55-58, 2005.

GOLDMAN, L. et al. Tratado de Medicina Interna. 21ª Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

HAUTEKEETE, M.L. Hepatotoxicity of antibiotics. **Acta Gastroenterol. Belg.**, Bruxelles, v. 58, n. 3/4, p. 290-96, 1995.

HEILBERG, I. T.; SCHOR, N. Abordagem diagnóstica e terapêutica na infecção do trato urinário – ITU. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 49, n. 1, p. 109-16, 2003.

HOOTON, T. M.; STAMM, W. E. Urinary tract infections and asymptomatic bacteriúria in pregnancy. In: UpToDate, Rose, BD (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2009.

JACOCIUNAS, L.V.; PICOLI, S. U. Avaliação de Infecção Urinária em Gestantes no Primeiro Trimestre de Gravidez. **Revista Brasileira Análises Clínica**, v. 39, n. 1, p. 55-57, 2007.

KRCMERY, S.; HROMEC, J.; DEMESOVA, D. Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 17, p. 279-82, 2001.

LOEBSTEIN, R.; KOREN, G. Clinical relevance of therapeutic drug monitoring during pregnancy. *Therapeutic Drug Monitoring*, Hagerstown, v. 24, n. 1, p. 15-22, Feb. 2002.

LOPES, H. V.; TAVARES, W. Infecções do trato urinário: diagnóstico. Projeto Diretrizes da Sociedade Brasileira de Infectologia e Sociedade Brasileira de Urologia, p. 2-8, 2004.

MAC LEAN, A.B. Urinary tract infection in pregnancy. **Int J Antimicrob Agentes**, v. 17, n. 4, p. 273-6, 2001.

MEADOWS, M. Pregnancy and drug dilemma. FDA consumer. Disponível em:<http://www.fda.gov/fdac/feature/2001/301_preg.html> Acessado em: 16/ Fev/2014

MELO, V. V. et al. Guia de Antimicrobianos. 1.ed. - Goiânia, 2012.

MENDES, K. D. S., SILVEIRA, R. C. C. P., GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem . **Texto Contexto Enferm.**, Florianópolis, v. 17, n.4, p. 758-764. Out/dez, 2008.

MITTAL, P.; WING, D. A. Urinary tract infections in pregnancy. *Clin Perinatol*, v. 32, p. 749-64, 2005.

NEAL JR, DE. Complicated urinary tract infections. **Urol Clin North Am**, v. 35, n. 1, p. 13-22, 2008.

NICOLLE, L. E. Asymptomatic bacteriuria: review and discussion of the IDSA guidelines. **Int J Antimicrob Agents**, v. 28, n. 1, p. 42-8, 2006.

NIEBYL, J.R. Antibiotics and other anti-infective agents in pregnancy and lactation. **American Journal of Perinatology**, New York, v. 20, n. 8, p. 405-14, 2003.

NOGUEIRA, N. A. P.; MOREIRA, M. A. A. Bacteriúria assintomática em gestantes do centro de saúde ambulatorial Abdoral Machado, Crateús, CE. **Rev Bras Anál Clín.**, v. 38, n. 1, p. 19-21, 2006.

OLATUNBOSUN, O. A.; EDOUARD, L.; PIERSON, R. A. Physicians' attitudes toward evidence based obstetric practice: a questionnaire survey. **British Medical Journal**, v. 316, p. 365-366, 1998.

OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S.; PAUMGARTTEN, F. J. R; SILVER, L. D.O uso de medicamentos na gravidez. **Ciênc. saúde coletiva**, v. 9, n. 4, 2004

PEREIRA, A. C.; BORDIGNON, J. C. Infecção Urinária em Gestantes: Perfil de sensibilidade dos agentes etiológicos de gestantes atendidas pelo SUS na cidade de Palmas-PR. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 43, n. 2, p. 96-99, 2011.

POLIT, D. F.; BECK, C. T. **Using research in evidence-based nursing practice**. In: Polit DF, Beck CT, editors. *Essentials of nursing research. Methods, appraisal and utilization*. Philadelphia (USA): Lippincott Williams & Wilkins, p.457-94, 2006

RICO, E.B.; CRUZ, J.F.J. Infección urinaria en el embarazo y menopausia. **Archivos Españoles de Urología**, v. 55, n. 9, p. 1165-79, 2002.

ROSEN, D. A. et al. Detection of intracellular bacterial communities in human urinary tract infection. **PLOS Medicine**, v. 4, n.12, p. 329, 2007.

ROSSI, P. et al. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, Infectologia, Medicina de Família e Comunidade e Nefrologia. Bacteriuria assintomática. 2011. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/bacteriuria_assintomatica.pdf. Acessado em 21/Jan/2014

SANTOS, J. F. M. et al. Urinary tract infections in pregnant women. **Int Urogynecol J.**, v. 13, p. 204-9, 2002.

SMALL, F.; VAZQUEZ, J. C. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. **Cochrane Database of Systematic Reviews** 2007, Issue 2. Art. No.: CD000490. DOI: 10.1002/14651858.CD000490.pub2.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA. Infecção do trato urinário: diagnóstico. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina: Projeto Diretrizes; 2004.

TAVARES, W. Manual de antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos. 3ª ed. São Paulo: Atheneu, p. 292, 2001.

ZEIGHAMI, H.; MOTA, A.; RAHTMATI, M. Evolution of Urinary Tract Infection in Pregnant Women. **The Journal of Biologic Sciences**, v. 3, n. 4, p. 441-443, 2008.