



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

TAMIRYS SCHULZ

**AVALIAÇÃO DA ACURÁCIA DIAGNÓSTICA DO
EXAME DE URINA NA DETECÇÃO LABORATORIAL DE
INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO**

**Florianópolis
2013**

Tamirys Schulz

**AVALIAÇÃO DA ACURÁCIA DIAGNÓSTICA DO
EXAME DE URINA NA DETECÇÃO LABORATORIAL DE
INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO**

Dissertação submetida ao Programa de
Pós-Graduação em Farmácia da
Universidade Federal de Santa
Catarina para obtenção do Grau de
Mestre em Farmácia
Orientador: Prof.º Dr. Arício Treitinger

Florianópolis
2013

**Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.**

Schulz, Tamirys

Avaliação da acurácia diagnóstica do exame de urina na
detecção laboratorial de infecções do trato urinário
[dissertação] / Tamirys Schulz ; orientador, Arício
Treitinger - Florianópolis, SC, 2013.

80 p. ; 21cm

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-
Graduação em Farmácia.

Inclui referências

1. Farmácia. 2. Acurácia diagnóstica. 3. Infecções do
trato urinário. 4. Exame de urina de rotina. I.
Treitinger, Arício. II. Universidade Federal de Santa
Catarina. Programa de Pós-Graduação em Farmácia. III. Título.

Tamirys Schulz

**AVALIAÇÃO DA ACURÁCIA DIAGNÓSTICA DO
EXAME DE URINA NA DETECÇÃO LABORATORIAL DE
INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO**

Este (a) Dissertação/Tese foi julgado(a) adequado(a) para obtenção do Título de “**Mestre em Farmácia**” e aprovado(a) em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Farmácia.

Florianópolis, 27 de fevereiro de 2013.

Prof^a Tânia Beatriz Creczynski
Pasa. Dr^a.
Coordenadora do Curso

Banca Examinadora:

Prof. Arício Treitinger, Dr.
Orientador (UFSC - Florianópolis)

Prof. Eduardo Monguilhott Dalmarco, Dr.
Membro (UFSC - Florianópolis)

Prof^a. Flavia Martinello, Dr^a.
Membro (UFSC - Florianópolis)

Prof^a. Patrícia Haas, Dr^a.
Membro externo (UFSC - Araranguá)

Dedico esta obra aos meus pais,
Inês e Marcos, pelo amor
incondicional, apoio e por serem
meus maiores exemplos de
sabedoria, força e superação.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por iluminar meu caminho, aumentar minha fé nas dificuldades, e sempre oferecer as oportunidades nos momentos corretos.

Aos meus amados pais, pelo exemplo de amor, honestidade, cumplicidade e força durante toda a minha vida. Agradeço também pelo incentivo aos meus estudos, que sempre foram a prioridade da nossa família. Não tenho como expressar todo o meu amor e agradecimento em palavras, para vocês, que me deram a vida. À minha irmã, Thayrini, pela paciência, auxílio nos momentos cotidianos, minha verdadeira companheira nesses anos de estudo.

Ao Andrey, pelo amor, apoio, compreensão, por compartilhar comigo todos os momentos e fazer a minha vida mais feliz.

A toda a minha família, em especial a minha avó paterna, Clara (*in memoriam*), pela proteção em todos os momentos.

Às minhas amigas Roberta, Marcela, Fran, Cami Carini, Mariana, Luana e Taís pela amizade verdadeira e por torcerem pela minha vitória.

Ao meu orientador, professor Dr. Arício Treitinger, pela oportunidade de fazer parte de sua equipe de pesquisa, por compartilhar de seu conhecimento e por dedicar sua atenção aos meus estudos.

Ao professor Dr. Marcos José Machado, pela paciência, ensinamentos e auxílio nas análises estatísticas.

À professora Dra. Patrícia Haas, pelo incentivo inicial proveniente da iniciação científica, ensinamentos e confiança a mim investidos.

Aos funcionários do Laboratório de Análises Clínicas do HU/UFSC, em especial, Alexandre, Lorena e Márcio, pela compreensão e colaboração durante o período de minha pesquisa.

Aos meus colegas de trabalho da Masterfarma, pela amizade, incentivo e ajuda durante o período em que estivemos juntas. Aprendi muito com vocês.

Aos meus colegas de graduação e pós-graduação, pelos momentos inesquecíveis compartilhados, mesmo longe, vocês ficarão sempre em minha memória.

Ao Programa de Pós-Graduação em Farmácia, da Universidade Federal de Santa Catarina, pela oportunidade de concluir essa etapa de minha formação.

Enfim, a todos que de alguma forma contribuíram nessa longa caminhada, meus agradecimentos!

RESUMO

As infecções do trato urinário (ITUs) caracterizam-se pela invasão e multiplicação bacteriana em um órgão ou ao longo do Trato Urinário, que é estéril. As principais infecções bacterianas que acometem o Trato Urinário ocorrem no parênquima renal (pielonefrite) e na bexiga (cistite). Ficando atrás apenas das infecções respiratórias, as ITUs são uma das maiores causas de infecções bacterianas encontradas a nível ambulatorial. Embora o padrão ouro para o diagnóstico de ITUs seja a cultura bacteriana, a qual demanda um tempo prolongado e alto custo, o Exame de Urina de Rotina (ERU) é extensivamente utilizado como forma de triagem diagnóstica. Por isso, a busca por alternativas diagnósticas para as ITUs têm como objetivo avaliar a real necessidade da prática da cultura de urina nas diferentes amostras. Para tanto, os testes alternativos, como o ERU, devem ter por característica a diferenciação dos pacientes entre doentes e não doentes, a chamada acurácia diagnóstica. Assim, nesse trabalho, avaliamos a acurácia diagnóstica do exame químico, do sedimento urinário e da bacterioscopia corada pelo gram para o diagnóstico de ITUs em pacientes do Hospital Universitário Ernani Polidoro de São Thiago – HU - UFSC, considerando o exame cultura de urina como padrão ouro. Para tanto, 400 pacientes, com idade igual ou superior a 18 anos, participaram desta pesquisa, no período de Setembro a Dezembro de 2011. A microscopia de campo claro para bacteriúria e bacterioscopia obtiveram a maior acurácia diagnóstica dentre todos os parâmetros, inclusive os isolados, 0,890 (95% IC, 0,855 - 0,919), seguidas de leucocitúria 0,774 (95% IC, 0,730 - 0,815), esterase de leucócitos 0,647 (95% IC, 0,598 - 0,694) e nitrito 0,638 (95% IC, 0,589-0,685). Dos parâmetros associados o exame do sedimento urinário (leucocitúria ou bacteriúria) apresentou melhor acurácia, 0,825 (95% IC, 0,784 - 0,861), seguido do Exame de urina de rotina quando houver positividade para qualquer um dos parâmetros: Nitrito, Esterase de Leucócitos, Leucocitúria e Bacteriúria. ERU*, 0,808 (95% IC, 0,766 - 0,845), de ERU e bacterioscopia* 0,805 (95% IC, 0,763 - 0,843) e do exame químico (nitrito ou esterase de leucócitos) 0,692 (95% IC, 0,644 - 0,737). O parâmetro associado mais deficitário foi o ERU** e ERU e Bacterioscopia**, ambos com o mesmo valor, 0,581 (95% IC, 0,531 to 0,630). Leucocitúria >10.000 leucócitos/mL apresenta acurácia diagnóstica semelhante, para o diagnóstico de ITUs quando determinada através de exame do sedimento urinário realizado em sedimento

concentrado 10:0,5 e 10:1. O exame do sedimento urinário deve ser utilizado para o diagnóstico de ITUs por ser mais acurado frente ao exame químico. O exame químico não deve ser utilizado como único teste de triagem visto à sua baixa efetividade. Se as condições laboratoriais permitirem, a microscopia para bacteriúria ou lâmina corada por gram devem ser os testes rápidos utilizados para o diagnóstico de ITUs.

Palavras Chave: Acurácia Diagnóstica. Infecções do Trato Urinário. Exame de Urina de Rotina.

ABSTRACT

The urinary tract infections (UTI) can be characterized by the bacterial invasion and multiplication in an organ or along the Urinary Tract, which is sterile. The main bacterial infections that affect the Urinary Tract occur in the renal parenchyma (pyelonephritis) and the urinary bladder (cystitis). They are only surpassed by the respiratory infections. UTI is a significant cause of bacterial infections found in the outpatient level. Although the gold standard for the diagnosis of UTI is a bacterial culture that demands extended time and high cost, the Routine Urine Examination (RUE) is extensively used as a diagnostic screening. Therefore, the search for diagnostic alternatives of UTI has the goal to assess the real need for urine culture practice, in different samples. Thus, alternative tests, such as the RUE, must differentiate between sick and healthy patients, and this is called diagnostic accuracy. Thereby, in this study, it was possible to evaluate the diagnostic accuracy of the chemical, microscopic tests and Gram stain for the diagnosis of UTI in patients, at the University Hospital Ernani Polidoro de São Thiago – UH - UFSC. The examination of urine culture was considered as the gold standard. Thus, 400 patients, aged 18 or more, participated in this research from September to December 2011. The bright field microscopy for bacteriuria and gram stain blade had the highest diagnostic accuracy among all parameters, including the isolated ones, 0.890 (95% CI, 0.855 to 0.919). It was followed by leukocyturia 0.774 (95% CI, 0.730 - 0.815), leukocyte esterase 0.647 (95% CI, 0.598 - 0.694) and nitrite 0.638 (95% CI, 0.589 - 0.685). From the associated parameters, the examination of urinary sediment (bacteriuria or leukocyturia) showed better accuracy, 0.825 (95% CI, 0.784 to 0.861). Followed by RUE*, 0.808 (95% CI, 0.766 - 0.845), RUE and Bacterioscopy* 0.805 (95% CI, 0.763 to 0.843) and the chemical examination (nitrite or leukocyte esterase) 0.692 (95% CI, 0.644 - 0.737). The associated variable more deficit was RUE** and RUE Bacterioscopy**, both with the same value of 0.581 (95% CI, 0.53 - 0.630). Leukocyturia >10 000 leukocytes/ml presents similar diagnostic accuracy for UTI diagnosis of UTI when determined by examination of urinary sediment performed in concentrated sediment 10:0.5 and 10:1. The examination of urinary sediment must be used for the UTI diagnosis because is more accurate towards the chemical examination. The chemical examination must not be used as a single screening test due to its low efficacy. If laboratory conditions permit, the microscopic

bacteriuria or gram stain should be the rapid tests used for UTI diagnosis.

Key words: Diagnostic Accuracy. Urine Tract Infections. Routine Urine Examination.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Painel de vidro urinário com até 20 graus de cores 24
- Figura 2- Curva de características operacionais de recepção (ROC) com 95% IC dos parâmetros Nitrito, Esterase de Leucócitos, Leucocitúria, Bacteriúria, Bacterioscopia e Exame de Urina de Rotina (ERU) no diagnóstico de ITU considerando o padrão ouro a cultura de urina com crescimento igual ou superior a 10^5 UFC/mL..... 50
- Figura 3- Curva de características operacionais de recepção (ROC) com 95% IC dos parâmetros ERU*, ERU**, ERU e Bacterioscopia**, ERU e Bacterioscopia *, Bacterioscopia e Bacteriúria no diagnóstico de ITU considerando o padrão ouro a cultura de urina com crescimento igual ou superior a 10^5 UFC/mL..... 53
- Figura 4 - Curva de características operacionais de recepção (ROC) com 95% IC para Leucocitúria, diluição 10:1mL, considerando ponto de corte 10000 leucócitos por mL e cultura positiva quando houver crescimento igual ou superior a 10^5 UFC/mL. 55
- Figura 5 - Curva de características operacionais de recepção (ROC) com 95% IC para Leucocitúria, diluição 10:0,5mL, considerando ponto de corte 10000 leucócitos por mL e cultura positiva quando houver crescimento igual ou superior a 10^5 UFC/mL. 56

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Cálculo de sensibilidade e especificidade	34
Tabela 2 - Distribuição da população, por faixa etária, de acordo com o sexo.....	45
Tabela 3 - Distribuição das culturas de urina de acordo com o sexo. ...	45
Tabela 4 - Microorganismos identificados nas culturas positivas de acordo com o sexo.....	46
Tabela 5 - Microorganismos identificados nas culturas positivas de acordo com a faixa etária e sexo feminino.	47
Tabela 6 - Microorganismos identificados nas culturas positivas de acordo com a faixa etária e sexo masculino.	478
Tabela 7 - Acurácia diagnóstica, sensibilidade e especificidade dos parâmetros Nitrito, Esterase de Leucócitos, Leucocitúria, Bacteriúria, Bacterioscopia e *ERU no diagnóstico de ITUs considerando o padrão ouro a cultura de urina com crescimento igual ou superior a 10^5 UFC/mL.	499
Tabela 8 - Acurácia diagnóstica para comparações dos parâmetros Nitrito, Esterase de Leucócitos, Leucocitúria, Bacteriúria e Bacterioscopia no diagnóstico de ITUs considerando o padrão ouro a cultura de urina com crescimento igual ou superior a 10^5 UFC/mL.....	51
Tabela 9 - Acurácia diagnóstica para comparações dos parâmetros Nitrito, Esterase de Leucócitos, Leucocitúria, Bacteriúria, Bacterioscopia frente ao ERU* no diagnóstico de ITUs considerando o padrão ouro a cultura de urina com crescimento igual ou superior a 10^5 UFC/mL.	52
Tabela 10 - Acurácia diagnóstica para comparações dos parâmetros Nitrito, Esterase de Leucócitos, Leucocitúria, Bacteriúria, Bacterioscopia , ERU* e ERU** no diagnóstico de ITUs considerando o padrão ouro a cultura de urina com crescimento igual ou superior a 10^5 UFC/mL.....	54

LISTA DE ABREVIATURAS

AUC	– Área sob a curva
BA	– Bacteriúria assintomática
CLED	– Ágar cistina lactose eletrólito deficiente
ERU	– Exame de urina de rotina
ERU*	– Exame de urina de rotina quando houver positividade para qualquer um dos parâmetros: Nitrito, Esterase de Leucócitos, Leucocitúria e Bacteriúria.
ERU**	– Exame de urina de rotina quando houver positividade simultânea para Nitrito, Esterase de Leucócitos, Leucocitúria e Bacteriúria
FI	– Fímbrias tipo I
FP	– Fímbrias tipo P
IGA	– Imunoglobulina A
IL-8	– Interleucina 8
ITU	– Infecção do trato urinário
ITUs	– Infecções do trato urinário
ITUI	– Infecção do trato urinário inferior
ITUS	– Infecção do trato urinário superior
ROC	– Receiver operating characteristic curve
TCLE	– Termo de consentimento livre e esclarecido
TU	– Trato urinário
UFC	– Unidades formadoras de colônia
RPM	- Rotações por minuto

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	21
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	23
2.1 HISTÓRICO	23
2.2 FORMAÇÃO DA URINA	25
2.3 INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO	26
2.4 CLASSIFICAÇÃO	26
2.5 FISIOPATOLOGIA	27
2.6 APRESENTAÇÃO CLÍNICA E PROFILAXIA	30
2.7 EXAME DE URINA DE ROTINA	31
2.8 ACURÁCIA DIAGNÓSTICA	34
3 OBJETIVOS	37
3.1 OBJETIVO GERAL	37
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	37
4 JUSTIFICATIVA E IMPACTO DA PROPOSTA	39
5 MATERIAIS E MÉTODOS	41
5.1 CASUÍSTICA	41
5.2 COLETA DO MATERIAL BIOLÓGICO E TRANSPORTE	42
5.3 ANÁLISE LABORATORIAL	42
5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	43
6 RESULTADOS	45
6.1 DADOS GERAIS	45
6.2 ACURÁCIA DIAGNÓSTICA	49
7 DISCUSSÃO	57
8 CONCLUSÕES	655
REFERÊNCIAS	677
APÊNDICE A – Carta de Esclarecimento	75
APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	77
ANEXO A – Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa com seres Humanos do UFSC, sob Número de Registro 2192/2011	78
APÊNDICE C – Guias para Coleta Feminina e Masculina	79

1 INTRODUÇÃO

As infecções do trato urinário (ITUs) caracterizam-se pela invasão e multiplicação bacteriana em um órgão, ou ao longo do Trato Urinário (TU), que compreende os rins, ureteres, bexiga e uretra. A referida patologia é uma das maiores causas de infecções bacterianas encontradas em nível ambulatorial, sendo a bexiga (cistite) e os rins (pielonefrite) os órgãos mais frequentemente acometidos (FOXMAN, 2002).

O Exame de Urina de Rotina (ERU), utilizado sob a forma de triagem diagnóstica, tem como principal finalidade a detecção dessas ITUs, cistite e pielonefrite, trazendo o ERU consigo, informações de grande valor a cerca do estado de saúde do paciente tendo a vantagem de ser um exame rápido, de custo relativamente baixo e de fácil realização. Atualmente, o padrão ouro para o diagnóstico de ITUs é a cultura bacteriana, pelo fato de que identifica o microorganismo infectante, eventuais bactérias contaminantes presentes na amostra e juntamente com o antibiograma traz a sensibilidade aos antimicrobianos preconizados, porém, demanda um longo período até a emissão do resultado além do alto custo.

A busca por alternativas diagnósticas para as ITUs têm como objetivo avaliar a real necessidade da prática da cultura de urina nas diferentes amostras. Para tanto, os testes alternativos, como o ERU, também chamados de testes de triagem, devem ter por característica a diferenciação dos pacientes entre doentes e não doentes, a chamada acurácia diagnóstica. A definição conceitual de acurácia diagnóstica é baseada no pressuposto de que há ampla variedade de diagnósticos possíveis nas situações clínicas, e para a verificação de um teste acurado, realiza-se a comparação dos resultados dos diferentes parâmetros do ERU, indicativos de ITU, com os resultados da cultura bacteriana.

Ressalta-se a importância do estabelecimento da acurácia diagnóstica do ERU para a tomada de decisões no âmbito clínico, sendo relevante para a escolha do segmento laboratorial, na predileção das diversas terapias, e ainda, no fornecimento do prognóstico do paciente.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 HISTÓRICO

O estudo da composição e formação da urina humana, é uma das raízes da medicina laboratorial, da química clínica e da microbiologia (GUDER, *et al.*, 2000). Sabe-se que a urina é formada por, aproximadamente, 95% de água e 5% de solutos, embora consideráveis variações na concentração desse soluto possam ocorrer por influência da dieta, exercícios físicos, metabolismo corpóreo, funções endócrinas e estilo de vida (MUTTER; KORZELIUS, 2012).

Connor (2001) descreve que em 4.000 AC a análise da urina era realizada por médicos sumérios e babilônios, conforme registros encontrados em tabletas de argila. Voswinckel (2000), por sua vez relata que a urinálise, no passado denominada uroscopia, era utilizada pelas civilizações antigas e bizantinas como a ferramenta mais importante utilizada no diagnóstico e tratamento de doenças. Desnos (1972) relatou em seu estudo que o primeiro registro escrito que trata da utilização de ervas medicinais para tratamento de ITU do qual se tem conhecimento foi publicado na mais antiga Farmacopéia Chinesa, a Shen Nung Pen Ts`ao, por volta de 3000 AC. Angeletti e Cavarra (1994) descreveram que Hipócrates (400 AC) utilizava a urina como um meio de interpretação do corpo humano e que ele escreveu “Nenhum outro órgão ou sistema do corpo humano fornece tantas informações sobre a excreção de substâncias como faz o sistema urinário”. Barea (2011) mostra que Aristóteles abordou a teoria psicológica humoral que revelava um alto poder explicativo às doenças. O princípio de buscar o equilíbrio do organismo foi uma preocupação constante na medicina antiga. A presença de humores ou fluidos corporais (catarro, sangue, bÍlis negra ou bile amarela) no ser humano levaria à desequilíbrios de ordem orgânica e temperamental e a causa das doenças seria resultante do predomínio de um desses humores sobre todos os outros. Já Galeno (200 DC) relatou as características da urina como cor, odor, volume, consistência, transparência e a presença de espuma. Em seus registros ele afirma que variações de temperatura corporal, de batimentos cardíacos e das características da urina poderiam ser observadas em diferentes doenças, influenciando o prognóstico, que era o seu objetivo (LORIO; AVAGLIANO, 2004). Kouba, Wallen, Pruthi (2007) descreveram que foi durante os séculos XI e XII DC que Teófilo escreveu um texto a respeito da urologia cujo objetivo principal era

eliminar lacunas deixadas por Hipócrates e Galeno. Seu livro “De Urinis” é considerado um marco na história da uroscopia. Neste livro é definida a origem da urina e sua classificação de acordo com o odor e a cor, o que é caracterizado como uma inovação tecnológica que transforma a uroscopia em uma ferramenta importante para o diagnóstico de diversas patologias.

Apesar de que por volta do século XVII a uroscopia tenha sido usada por charlatães para antever todo o tipo de doença, a gravidez e também eventos futuros, o uso cuidadoso de sua análise se constitui em marco indelével da história diagnóstica (WHITE, 1991). Nesse período a uroscopia atribuía um significado especial para as cores, onde um painel de vidro disposto em colunas ou círculos com até 20 tons de cores era utilizado pelos estudiosos consagrados para a comparação com a cor da urina e a análise do estado de saúde do paciente. O frasco utilizado para a realização da análise de urina era de vidro e chamado de matula (Figura 1) (VOSWINCKEL, 2000).

Figura 1 - Painel de vidro urinário com até 20 tons de cores



Fonte: Voswinckel (2000)

Com a invenção do microscópio, século 17, houve a introdução à pesquisa do sedimento urinário e Thomas Addis desenvolveu métodos para a quantificação da sedimentoscopia urinária a nível microscópico. No entanto, na década de 1930, o exame de urina passou a ser excluído dos exames de rotina, visto que a complexidade dos testes realizados nessa amostra inviabilizavam a pesquisa. Felizmente, o desenvolvimento de técnicas modernas, principalmente a da tira reagente, resgataram a rotina da análise de urina que fundamentou-se através dos exames físico, químico e microscópico do sedimento urinário. As principais características da amostra de urina que levaram à continuidade desta análise foram a facilidade da coleta e o baixo custo dos testes laboratoriais para avaliação de importantes funções metabólicas. Essas características se encaixam com as tendências atuais em relação à medicina preventiva e à redução dos custos médicos. O Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), anteriormente NCCLS, define a urinálise como "a análise da urina através de procedimentos comuns, rápidos, confiáveis, precisos, seguros e rentáveis" (STRASINGER; DI LORENZO, 2008).

2.2 FORMAÇÃO DA URINA

O TU compreende um conjunto de órgãos estéreis e a formação da urina depende da ação conjunta de todos os componentes desse sistema. Os rins são responsáveis pela manutenção do volume e da composição iônica dos líquidos corporais, pela excreção dos produtos de degradação metabólica fixos ou não voláteis, como a creatinina, a uréia e o ácido úrico e pela eliminação de substâncias e toxinas exógenas. Também age como um órgão catalítico, metabólico, endócrino e é alvo de diversos hormônios (GOLDMAN; AUSIELLO, 2009). Cada rim contém mais de um milhão de unidades funcionais, chamadas de néfrons. Cada néfron é composto de um glomérulo ou corpúsculo renal, túbulo proximal, ramos delgados da alça de Henle, túbulo distal e túbulo conector que une o néfron ao duto coletor. O glomérulo atua filtrando o plasma, resultando em um ultrafiltrado isento de células e proteínas de alto peso molecular. Este produto de filtração é conduzido através dos túbulos onde passa por um processo de remoção (reabsorção) e adição (secreção) de água, eletrólitos, minerais, íon hidrogênio e elementos tóxicos ao organismo. A filtração, a reabsorção e a secreção de substâncias essenciais ao corpo pelos rins, convertem aproximadamente 170.000 mL do filtrado do plasma em uma média diária de 1200 mL de urina (PREUS, 1993). Dos rins, a urina é propelida à bexiga através dos

ureteres onde é armazenada e o volume das micções controlado conjuntamente com a uretra que age como um esfíncter durante o enchimento da bexiga e relaxa durante o seu esvaziamento (FRY, 2005).

2.3 INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO

As ITUs estão entre as infecções bacterianas mais frequentemente encontradas nas clínicas médicas, levando o paciente a uma significativa morbidade, em especial, as mulheres. Por definição, ITU é a invasão tecidual de qualquer estrutura do trato urinário e sua colonização microbiana da urina. Essa invasão e colonização é, em geral, bacteriana atingindo o trato urinário por via ascendente, hematogênica ou linfática, e usualmente acompanhada de bacteriúria e piúria (leucocitúria) (BARROS *et al.*, 1999; FOSTER, 2008).

As principais infecções bacterianas que acometem o TU ocorrem no parênquima renal (pielonefrite) e na bexiga (cistite). Outras partes do TU, ou estruturas que se conectam a ele, podem ser envolvidas especificamente (uretrite, prostatite e epididimitite) ou também como parte de um amplo processo infeccioso (uretrite tuberculosa) (LEE; NEILD, 2007).

Exceto nos primeiros meses de vida, as mulheres são mais susceptíveis as ITUs frente aos homens. Em razão dessa alta susceptibilidade é estimado que, aproximadamente, 11% das mulheres irão apresentar pelo menos um episódio de ITU por ano e que 50% delas irão ter pelo menos um episódio de ITU durante a sua vida (LANE; TAKHAR, 2011). As ITUs ocupam o segundo lugar entre as infecções bacterianas de maior frequência encontradas a nível ambulatorial, ficando atrás apenas das infecções respiratórias (BOMBARDO; PALMER, 2011). Stamm e Norrby (2001) descreveram que a nível mundial é estimado a ocorrência de aproximadamente 150 milhões de casos por ano, resultando em mais de 6 bilhões de dólares gastos em cuidados diretos em saúde, o que caracteriza seu peso financeiro para a sociedade.

2.4 CLASSIFICAÇÃO

A classificação das ITUs é baseada em aspectos anatômicos, de severidade e sintomatológicos. Do ponto de vista anatômico a ITU pode ser dividida em infecção do trato urinário inferior (ITUI) e superior (ITUS). A cistite é apontada como a ITUI de maior frequência, levando à mucosa superficial da bexiga a infecção bacteriana. Também

compõem essa classificação, a uretrite, prostatite e epididimite, estes últimos com particularidades diagnósticas que vão além do ERU (STAMM, 2003). Já a ITUS englobam a pielonefrite aguda que é caracterizada pela inflamação intersticial renal, pielonefrite crônica podendo haver cicatriz cortical crônica, dano tubulointersticial e deformidade do cálice adjacente com ou sem infecção persistente e a pielonefrite subclínica que é uma infecção recidivante sem os sintomas clássicos da doença. Também é incluída nesta classificação a bacteriúria assintomática (BA), onde há bacteriúria significativa sem a presença de sintomas (BACHELLER; BERNSTEIN, 1997; STAMM, 2003).

As ITUs também podem ser classificadas como não complicadas e complicadas de acordo com a sua severidade, sendo que ambas podem ter tanto um caráter agudo quanto crônico. Episódios de cistite e pielonefrite que ocorrem em mulheres em idade fértil, não grávidas, com estrutura e função do trato urinário normal são classificadas como não complicadas (HOOTON, 2012). Em geral a infecção do trato urinário é considerada complicada quando associada às causas de origem obstrutiva (hipertrofia benigna de próstata, tumores, urolitíase, corpos estranhos, etc); anatomofuncionais (bexiga neurogênica, refluxo vesico-ureteral, cistos renais, etc); metabólicas (insuficiência renal, diabetes mellitus, transplante renal) e uso de catéter de demora. Na prática, a ocorrência em qualquer paciente que não seja mulher, jovem, saudável e não grávida (crianças, sexo masculino e idosos) é considerada ITU complicada (HEILBERG; SCHOR, 2003).

A infecção das vias urinárias pode ser sintomática, quando o paciente refere algum tipo de queixa como ardência uretral miccional, polaciúria, urgência miccional, dor supra púbica, febre, ou assintomática, quando ocorre a presença de bacteriúria significativa crescimento superior a 10^5 unidades formadores de colônia (UFC)/mL, na ausência de qualquer tipo de sintoma. Essa situação ocorre geralmente em mulheres e pacientes idosos e frequentemente está associada a relaxamento pélvico, anormalidades do TU ou cateterização crônica da bexiga. Não há evidência convincente de que a bacteriúria assintomática determine aumento da morbidade de pacientes que não sejam crianças, mulheres grávidas ou imunodeprimidos (MCRACKAN; CARSON, 2007).

2.5 FISIOPATOLOGIA

A maioria das ITUs são causadas por bactérias, porém fungos e vírus, também podem ser diagnosticados. Logo, para haver uma

interação patógeno-hospedeiro esses uropatógenos se projetam ao longo do TU, estabelecendo trajetos anatômicos específicos de invasão. Uma vez o microorganismo no TU, pode-se estabelecer uma infecção caso a virulência bacteriana supere as defesas do hospedeiro (MCRACKAN; CARSON, 2007).

Dois são os principais mecanismos pelos quais a bactéria atinge o TU: em 95% dos casos a infecção ocorre a partir da via ascendente, ou seja, aproveitando-se do comportamento e da susceptibilidade do hospedeiro, algumas cepas bacterianas agem como oportunistas intracelulares migrando do seu sítio de origem para a uretra e bexiga (uretrite, cistite) e dos ureteres para os rins, caracterizando as pielonefrites (KAPER *et al.*, 2004; LINDSAY; NICOLLE, 2008; TSENG *et al.*, 2002; WILES, 2008). Os principais agentes causadores dessa infecção são bactérias entéricas do grupo das Enterobactérias, como a *Escherichia coli* (FLORIAN, 2009; LINDSAY; NICOLLE, 2008). A segunda maior rota de infecção ocorre por disseminação hematogênica, cerca de 3%, onde agentes infecciosos ganham o parênquima renal através da corrente sanguínea, sendo o rim frequentemente sítio de abscesso em indivíduos com bacteremia estafilocócica e/ou endocardite. Ocorre, especialmente, em lactentes e imunodeprimidos e as bactérias mais frequentemente envolvidas são cocos gram positivos (Ex.: *Staphylococcus aureus*), também pode haver tuberculose urinária através do *Mycobacterium tuberculosis* e ITU fúngica, principalmente por *Candida albicans*, em pacientes imunodeprimidos, diabéticos e que fazem a utilização de catéter (BACHELLER; BERNSTEIN, 1997). *Candida albicans* também provoca ITU via ascendente, principalmente nos casos em que houver o uso de catéter por tempo prolongado ou após a terapia com o uso de antibióticos (PIERETTI *et al.*, 2010). Embora raramente visto, a infecção renal e/ou peri-renal pode-se dar através da via linfática. Esse feito ocorre na presença de um grave processo infeccioso retroperitoneal, incluindo perfuração intestinal (CATHERINE *et al.*, 1997; STAMM, 2003).

No momento em que a bactéria se instala no TU, poderá ocorrer a infecção, mas essa vai depender dos fatores de virulência do uropatógeno e das defesas do hospedeiro. O pré-requisito para a colonização e multiplicação bacteriana é a aderência da bactéria às células do uroepitélio. As adesinas presentes na superfície bacteriana são proteínas que se ligam a receptores na superfície das células uroepiteliais. Tais proteínas têm sua função expressa através das fimbrias ou pelos bacterianos (BARROS *et al.*, 1999). Os dois maiores

grupos de fímbrias são as do tipo I e tipo P. Mais de 90% das pielonefrites causadas por *Escherichia coli* são provenientes das fímbrias tipo P. As adesinas presentes nas bactérias com fímbrias tipo I são conhecidas como FEBEM e se ligam ao receptor de glicoproteína do uroepitélio celular que expressa manose no ato da ligação. Já a adesina da fímbria tipo P se liga aos receptores de glicosfingolípido que expressam o açúcar Gal α 1-4Gal β (um dos grupo de antígenos sanguíneos do tipo P). A ligação da fímbria tipo I – manose permite a colonização do epitélio por *Escherichia coli*, enquanto que as fímbrias P iniciam a cascata inflamatória. Outro fator que determina a virulência da bactéria é a produção de enzima urease, que hidrolisa a uréia em amônio e carbonato, aumentando o pH urinário. Por esse fato, pode ocorrer a proliferação bacteriana por inativação urinária do complemento e diminuição da ação dos leucócitos e anticorpos. Com o pH elevado, há a predisposição para a formação de cálculos de estruvita e apatita que, por sua vez, contém bactérias que perpetuam a infecção em um círculo vicioso (LEE; NEILD, 2007; STAMM, 2003).

Diversos são os fatores que protegem o hospedeiro da infecção bacteriana. Na resistência às ITUs estão os mecanismos de micção normal, que servem para excluir do TU microorganismos capazes de ascender através da uretra ou via sanguínea. Variações bruscas de osmolaridade, aumento na concentração de ureia e pH reduzido também contribuem para a inibição do crescimento de algumas bactérias que causam ITUs. Embora a urina contenha nutrientes suficientes para o crescimento bacteriano a uma densidade de 10^7 /mL, a sobrevivência dos microorganismos é limitada a uma osmolaridade urinária de mais de 800 mOsmol/kg e pH abaixo ou acima de 5-7 (LUCCHETTI, *et al.*, 2005).

Um componente da resposta inflamatória do hospedeiro é ativado pela fímbria P bacteriana via receptor Gal α 1-4Gal β e principalmente por receptores adjacentes Toll-4 específicos para gram negativos, os quais ativam uma cascata de citocinas/quimiocinas. O componente mais importante desta resposta é a liberação da interleucina- 8 (IL-8) e a atração subsequente de neutrófilos com a finalidade de matar essas bactérias. A morte bacteriana também envolve o complemento e é reforçada pela produção epitelial de anticorpo Imunoglobulina A (IgA) direcionados contra a superfície bacteriana. Duas famílias de peptídeos antimicrobianos produzidos pelo uroepitélio foram recentemente descobertas, as defensinas e catelicidinas, as quais protegem o trato urinário contra a invasão bacteriana. Uma outra forma de defesa do hospedeiro é a colonização da uretra distal e região periuretral por bactérias anaeróbias e micro-aerófilas comensais como *Staphylococcus*

epidermidis, *Lactobacillus*, *Corynebacteria*, *Streptococcus* e *Bacterioides spp* (LEE; NEILD, 2007).

Na pré-menopausa, o epitélio vaginal, rico em estrogênio, promove a sua colonização por bactérias comensais como os *Lactobacillus*. Essas bactérias competem com eventuais uropatógenos por nutrição e também secretam moléculas chamadas bacteriocinas que inibem esses microorganismos patogênicos. Esse mecanismo de proteção é perdido em mulheres pós menopausadas. Também como forma de proteção o uroepitélio possui o muco e o glicocálix as quais contém a proteína de Tamm-Horsfall. Acredita-se que essas proteínas se ligam às bactérias auxiliando na sua eliminação (MCRACKAN; CARSON, 2007).

2.6 APRESENTAÇÃO CLÍNICA E PROFILAXIA

Vários fatores podem predispor o paciente ao desenvolvimento de ITUs. Números elevados dessa infecção ocorrem após o cateterismo, sendo que o risco de infecção com um único cateterismo é de 1- 2%. Essa taxa pode ser aumentada de acordo com o tempo de uso do catéter (HEILBERG, SCHOR, 2003). O fato de a mulher apresentar a uretra mais curta pode justificar uma maior incidência de ITU quando comparadas ao homem. No entanto, outros fatores são apontados como relevantes facilitadores na adesão bacteriana em algumas pessoas e não em outras. Dentre eles estão a presença de má-formação ou de obstrução no trato urinário, atividade sexual, hábitos de higiene, menstruação, uso de diafragma, espermicida para contracepção, entre outros. As mulheres grávidas apresentam um risco aumentando para bacteriúria, com aproximadamente 4% a 20% na gestação e 25% a 30% no pós-parto. Homens jovens raramente desenvolvem ITU, quando isto ocorre há uma associação com atividade homossexual, falta de circuncisão ou exposição à parceira com colonização bacteriana na mucosa vaginal. Os homens, com idade superior a 50 anos, possuem as maiores taxas de infecção as quais se relacionam com patologias da próstata. Logo, os mecanismos de defesa do hospedeiro possuem um papel na prevenção da infecção, e o desenvolvimento de infecção urinária depende do rompimento do equilíbrio entre estes mecanismos e a bactéria (BACHELLER; BERNSTEIN, 1997).

Como medidas profiláticas para pacientes com sintomas recorrentes de ITU recomenda-se alterar seu estilo de vida. Nos casos em que, após a micção, houver urina residual, deve-se praticar micção dupla. Evitar o uso indiscriminado de antibióticos e cremes

espermicidas, beber diariamente suco de cranberry são medidas que reduzem a incidência de bacteriúria. Quando a ITU estiver associada a relações sexuais, deve-se esvaziar a bexiga logo após o ato sexual, ou então, tomar uma dose profilática de antibiótico antes do coito. Cremes vaginais a base de estrogênio são efetivos em mulheres pós menopausadas. Abordagens probióticas, como a ingestão de *Lactobacillus* spp. presentes em alimentos industrializados permitem a recolonização da mucosa vaginal por estes microorganismos que produzem de H₂O₂, mantendo o pH vaginal (LEE; NEILD, 2007).

2.7 EXAME DE URINA DE ROTINA

O Exame de Urina de Rotina (ERU) é um exame não invasivo e de grande importância para avaliar o estado de saúde do paciente, pois avalia a presença, severidade e progressão das doenças renais e do trato urinário, da diabete mellitus, doenças hepáticas e o estado geral de hidratação (STEGGALL, 2007). Atualmente, esse exame é realizado em etapas e para obter uma amostra adequada, primeiramente, o paciente recebe orientações escritas e verbais para a coleta da urina. A primeira urina da manhã é a amostra padrão e mais concentrada, onde para se obter uma amostra fidedigna o paciente deve repousar no mínimo oito horas e haver pelo menos quatro horas de intervalo entre a última micção. Essa amostra é mais facilmente coletada em pacientes hospitalizados, no entanto, pode ser coletada na casa do paciente caso as normas de coleta sejam seguidas e também o transporte para o laboratório seja rápido. A segunda urina da manhã é a mais comumente requerida a nível ambulatorial pela sua praticidade, devendo ser coletada entre 2–4 horas após a primeira urina da manhã. Com o objetivo de aumentar a sensibilidade da cultura bacteriana e análise microscópica o paciente é orientado a estender essa abstinência até o momento da coleta. À nível ambulatorial, antes dessa coleta, o paciente deve realizar a higiene íntima com água, em volta da uretra nas mulheres, e na glande, nos homens. Deve-se desprezar o primeiro jato de urina, pois contém contaminantes da flora comensal, coletar em recipiente estéril cerca de 50 – 100 mL do jato médio urinário e desprezar a porção final. Após a coleta, a amostra deve ser analisada em até duas horas, ou então refrigerada a 4°C sem conservantes para, em no máximo 24h, ser analisada (EUROPEN CONFEDERATION OF LABORATORY MEDICINE, 2000). Os testes rápidos laboratoriais para a investigação de ITUs baseiam-se no ERU, que compreende a análise física, análise química (tiras reagentes) e a microscopia do sedimento urinário, sendo

que, alguns laboratórios ainda incluem a bacterioscopia (STEGGALL, 2007).

O exame físico avalia a cor, aspecto, depósito, odor e densidade urinária fornecendo evidências a respeito da fisiologia do aparelho urinário e demais órgãos. A urina normal recém-emitida é transparente ou com pouca opacidade devido à precipitação de fosfatos e uratos amorfos, carbonatos, os cristais de oxalato de cálcio e de ácido úrico. Também pode haver opacidade normal pela presença de muco ou células epiteliais, principalmente em mulheres. A turvação na urina, em geral, resulta da presença de leucócitos, hemácias, células epiteliais, bactérias e cristais amorfos. E, com menor frequência, da presença de lipídios, muco, linfa, cristais, leveduras e matéria fecal. A coloração da urina fisiológica é resultante da presença de um pigmento denominado urocromo e sofre variações de acordo com o estado de hidratação do paciente podendo ser amarelo citrino, amarelo claro e amarelo ouro. Já as urinas patológicas são geralmente avermelhadas, âmbar e de cor negra. Com a ingestão de medicamentos, a urina pode-se tornar alaranjada, azul ou amarelo brilhante. Ela possui um odor característico denominado *Suis Generis*. Pode-se observar variações de odores nas ITUs (odor fétido), em pacientes diabéticos (odor frutado), entre outras patologias. O volume e a concentração de solutos excretados nela são controlados pelo rim, que assim mantém a homeostase dos fluidos e eletrólitos corpóreos. A densidade é definida pela habilidade renal em controlar a concentração e diluição da urina (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS, 2005; BARROS, *et al.*, 1999).

O exame químico faz-se através de tiras reagentes pela metodologia da química seca, onde pH, proteinúria, glicosúria, cetonúria, hemoglobínúria, esterase de leucócitos, bilirrubinúria, urobilinogênio, nitrito e densidade são os parâmetros avaliados, podendo ser realizado visualmente ou através de aparelhos automatizados. Entretanto, os parâmetros esterase de leucócitos e nitrito têm como principal finalidade a detecção de ITUs (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS, 2005). A reação positiva para esterase de leucócitos indica de forma indireta a piúria, supondo-se que estes piócitos estão presentes em decorrência da invasão de microorganismos no trato urinário (LYON *et al.*, 2003; SEMENIUK; CHURCH, 1999). Essa análise fundamenta-se numa reação química enzimática que utiliza as esterases presentes nos granulócitos para hidrolisar o éster do ácido indoxilcarbônico e produzir indoxila que reage com o sal de diazônio e originará uma coloração púrpura

(STRASINGER; DI LORENZO, 2008). A pesquisa de nitrito, no exame químico, através da tira reagente, é baseada na atividade da enzima nitrato redutase que reduz nitrato a nitrito. Esta enzima está presente na maioria das bactérias uropatogênicas gram negativas, como *Escherichia coli*, no entanto, alguns uropatógenos como *Enterococcus* spp e *Staphylococcus* spp não são detectados por este teste por não possuírem tal enzima (EUROPEAN CONFEDERATION OF LABORATORY MEDICINE, 2000). O nitrato é um constituinte normal da urina e caso houver a presença de bactérias redutoras de nitrato a nitrito, uma vez esse presente, em meio ácido, ele reage com uma amina aromática (ácido *p*-arsanílico ou sulfanilamida), formando um sal de diazônio que, em seguida, reage com 3-hidroxi-1,2,3,4-tetraidrobencil-(H)-quinolina e produz coloração rosa (FLORIAN, 2009; LINDSAY; NICOLLE, 2008).

No exame microscópico do sedimento urinário são avaliados leucócitos, hemácias, cilindros, células epiteliais, cristais, muco, microorganismos, parasitas e espermatozoides. Leucócitos e bactérias se associam fortemente às infecções do trato urinário sendo parâmetros indicativos para o diagnóstico de ITU. A definição de leucocitúria positiva mais aceita é aquela onde haja cinco ou mais leucócitos por campo em aumento de 400x, ou então, 10.000 leucócitos/mL, ambos na diluição 10:1 mL de urina centrifugada (BACHELLER; BERNESTEIN, 1997; WHITING, 2006). Todavia, leucocitúria estéril e BA também possuem relevância clínica. Na primeira, há leucocitúria na ausência de bacteriúria, e neste caso *Chlamydia*, *Ureaplasma urealyticum*, uretrite tuberculosa, tumores de bexiga, infecções virais, nefrolitíase, glomerulonefrite e nefrite intersticial. Exercícios físicos e o uso de corticosteróides, bem como ciclofosfamida devem ser considerados (JEEF, 2005). A caracterização de BA dá-se pela presença de 10^5 UFC/mL de uropatógenos em uma amostra de urina colhida de paciente sem qualquer sintoma urinário, como disúria, polaciúria ou urgência, tendo como agravante idosos e gestantes (EUROPEAN CONFEDERATION OF LABORATORY MEDICINE, 2000; FRENCH, 2009; LENS, 2006; MOHSIN, 2010). A bacteriúria significativa de uropatógenos identificadas nas amostras de urina estão na forma de cocos e bacilos diferenciando-se das formas amorfas através da sua mobilidade espontânea (HEINTZ; ALTHOF, 1994).

A análise do sedimento urinário, através da bacterioscopia, oferece a mais alta sensibilidade e reprodutibilidade para uma rápida identificação de bactérias na urina. Em objetiva de imersão, uma ou

mais bactérias observadas por campo microscópico corresponderá a um resultado positivo de cultura de urina (CAMARGO *et al.*, 2001).

2.8 ACURÁCIA DIAGNÓSTICA

O Exame de urina de rotina (ERU) é o teste mais comumente utilizado nas emergências e ambulatórios para a avaliação de pacientes com suspeita de ITUs. A acurácia diagnóstica de todos os parâmetros utilizados no ERU varia dentre as publicações da literatura (LAMMERS *et al.*, 2001). Os testes de triagem diagnóstica para ITUs devem ser comparados com o padrão ouro para avaliar a acurácia diagnóstica dos mesmos. Uma das formas de avaliar esses testes de triagem é através do cálculo da sensibilidade e especificidade (**Tabela 1**) (PARIKH *et al.*, 2008). Sensibilidade é a capacidade de o teste classificar corretamente o paciente como doente. O termo especificidade remete à capacidade do teste em classificar corretamente o paciente como não doente (LALKHEN; CLUSKEY, 2008).

Tabela 1 - Cálculo de sensibilidade e especificidade

	Presença de doença	Ausência de doença
Teste positivo	a (VP)	b (FP)
Teste negativo	c (FN)	d (VN)
	Sensibilidade	Especificidade
	a/ (a+c)	d/ (b+d)

VP: Verdadeiro positivo, FP: Falso positivo, FN: Falso negativo,

VN: Verdadeiro negativo.

Fonte: Amaral (2007)

A aplicação da curva ROC (*Receiver Operating Characteristic curve*) também pode ser utilizada para a validação dos testes de triagem. Esta análise aponta para um resumo usual do desempenho do teste, ou seja, acurácia diagnóstica. A curva ROC representa a relação entre a fração de "verdadeiros positivos" (pacientes com a doença classificados como doente pelo teste) e a "fração falsos positivos" (pacientes sem a doença, classificados incorretamente como positivos pelo teste). Na terminologia diagnóstica, a fração verdadeiramente positiva é equivalente a "sensibilidade", enquanto a fração falso positivo é equivalente a 1-especificidade uma vez que a soma dos verdadeiramente positivos e dos falsos positivos é igual a 1. Assim, uma curva ROC mostra a relação entre a sensibilidade e especificidade. Quanto maior a capacidade do teste em discriminar os indivíduos em doente e não doentes, mais a curva se aproxima do canto superior esquerdo do

gráfico, e a Área Sob a Curva (AUC) se aproxima de 1. Já um teste que não distingue o grupo doente e não doente terá um valor de 0,5 (KURUN; YILDIRAK; WEBER.; 2012; MARTINEZ; LOUZADA.; PEREIRA, 2003). Os valores de AUC dos diversos parâmetros podem ser comparados estatisticamente uns com os outros aplicando um teste não paramétrico para amostras com distribuição não normais, através da metodologia de DeLong; DeLong; Pearson, 1988.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a acurácia diagnóstica do exame químico, do sedimento urinário e da bacterioscopia para o diagnóstico de ITUs em pacientes do Hospital Universitário Ernani Polidoro de São Thiago – HU - UFSC, considerando o exame cultura de urina como padrão ouro.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Determinar a acurácia diagnóstica dos parâmetros nitrito e esterase de leucócitos do exame químico de forma isolada e em conjunto;
- b) Determinar a acurácia diagnóstica dos parâmetros leucocitúria e bacteriúria do exame microscópico do sedimento urinário de forma isolada e em conjunto;
- c) Determinar a acurácia diagnóstica dos parâmetros nitrito, esterase de leucócitos do exame químico e bacteriúria, leucocitúria do exame microscópico do sedimento urinário de forma conjunta;
- d) Determinar a acurácia diagnóstica da bacterioscopia corada pelo gram;
- e) Determinar a acurácia diagnóstica dos parâmetros nitrito, esterase de leucócitos do exame químico, bacteriúria, leucocitúria do exame microscópico do sedimento urinário e bacterioscopia corada pelo gram de forma conjunta;
- f) Determinar a acurácia diagnóstica do parâmetro leucocitúria, ponto de corte 10.000/mL, nas diluições de sedimentoscopia 10:1 mL e 10:0,5 mL.

4 JUSTIFICATIVA E IMPACTO DA PROPOSTA

O ERU, seguido de cultura bacteriana, é a primeira ferramenta diagnóstica utilizada em nível ambulatorial em pacientes sintomáticos para ITU. Na maioria das vezes, o tratamento iniciado é o empírico, para então, em no mínimo 18h, a confirmação diagnóstica ser emitida através da cultura bacteriana. Para solucionar essa questão, um diagnóstico rápido das ITUs torna-se necessário. Para isso busca-se uma alternativa que se inicia na coleta orientada da amostra, seguida do exame de urina propriamente dito. Esse é composto da análise do exame químico, do sedimento urinário e a bacterioscopia. Como o padrão ouro para diagnóstico de ITUs atualmente é a cultura bacteriana, correlacionamos o exame de urina com o crescimento das colônias em ágar CLED (Cistina Lactose-Eletrólito-Deficiente), para, assim, avaliar a real acurácia diagnóstica da uroanálise aplicada no Hospital Universitário Ernani Polidoro de São Thiago – HU nas ITUs.

Os testes rápidos não têm a função de substituir o padrão ouro que é cultura bacteriana, até porque eles não são capazes de identificar a bactéria causadora da infecção e não revelam a sensibilidade deste(s) patógeno(s) frente aos antibióticos, como no antibiograma. Estudos, principalmente internacionais, já foram realizados nessas circunstâncias, no entanto a cada laboratório são atribuídas particularidades relacionadas à metodologia e condições de trabalho as quais influenciam diretamente nos resultados laboratoriais. Nesse sentido a avaliação da acurácia diagnóstica do exame de urina na detecção laboratorial de infecções do trato urinário realizados no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário Ernani Polidoro de São Thiago – HU pode contribuir para a otimização dessa ferramenta de diagnóstico laboratorial.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 CASUÍSTICA

O tamanho amostral mínimo (n) foi calculado com base na fórmula estatística proposta por Motta e Wagner (2003):

$$n \approx \frac{4z^2 \alpha p q}{(2 ME)^2}$$

Onde $z\alpha$ = valor de z na curva normal segundo α (geralmente bicaudal);

p= estimativa inicial da proporção;

q= complemento de p, ou seja, (1-p);

ME= margem de erro máxima tolerável em relação ao parâmetro.

Adotando um valor de α de 0,05 (intervalo de confiança - IC 95%), cujo valor correspondente de $z= 1,96$, $p= 0,5$ (50% de probabilidade de positividade dos parâmetros avaliados na população), e consequentemente $q= 0,5$, e uma margem de erro de 5%, $ME= 0,05$, tem-se:

$$n \approx \frac{4 \times 1,96^2 \times 0,5 \times 0,5}{(2 \times 0,05)^2}$$

$$n \approx \frac{4 \times 3,84 \times 0,25}{(0,1)^2}$$

$$n \approx \frac{3,8416}{0,01}$$

$$n \approx 384 \rightarrow n \text{ mínimo}$$

$$n = 400 \rightarrow n \text{ de estudo.}$$

5.2 COLETA DO MATERIAL BIOLÓGICO E TRANSPORTE

Obtiveram-se 400 amostras de urina no período de Setembro a Dezembro de 2011. Para a inclusão nesse estudo, os pacientes deveriam apresentar solicitação médica do exame de urina juntamente com a cultura bacteriana a ser realizada no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário Ernani Polidoro de São Thiago- HU - UFSC, situado em Florianópolis/SC. Em todos os casos, colheram-se as amostras em frasco de plástico estéril, de pacientes com a faixa etária superior a 18 anos, após o fornecimento da Carta de Esclarecimento (Apêndice A), assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice B), conforme o Comitê de Ética de Pesquisas em Seres Humanos (Anexo A). Antes do ato da coleta, os voluntários receberam instruções verbais, escritas e ilustradas sobre o procedimento de coleta, tendo em vista, sua extrema importância para a qualidade do ERU (Apêndice C). Uma vez que os resultados da uroanálise podem ser seriamente afetados pela preservação inadequada, após a coleta, a urina foi transportada para o laboratório, e analisada em um período máximo de duas horas.

5.3 ANÁLISE LABORATORIAL

Após a coleta, a amostra foi dividida em duas alíquotas, uma para a urinálise e a outra para microbiologia. Na urinálise, a amostra foi analisada através do exame físico, exame químico, exame microscópico do sedimento urinário, e na microbiologia, através da bacterioscopia e cultura bacteriana de urina.

Exame Físico: as amostras de urina foram transferidas para tubos cônicos de vidro transparentes e analisou-se as variáveis: cor, aspecto, odor e depósito do sedimento urinário.

Exame químico: para a análise química da tira reagente *Combostik 11M*, utilizou-se o aparelho semi-automatizado *Plus LabUReader*. No entanto, esse estudo foca as variáveis de maior valor diagnóstico para ITUs, que são esterase de leucócitos e nitrito. Estas foram classificadas dicotomicamente como "negativo" se o resultado for dito negativo ou traços, ou como "positivo" se houver 1+ ou mais.

Exame do sedimento urinário: o sedimento urinário foi analisado através da microscopia óptica. Previamente à análise

microscópica, 10 mL da amostra foram centrifugados por 5 minutos a 2000 rotações por minuto (RPM), o sobrenadante descartado e os volumes de sedimento urinário para a ressuspensão e análise foram, respectivamente: 1 mL e 0,5 mL, já que essa padronização não está estabelecida. Leucocitúria e bacteriúria possuem um significativo valor diagnóstico para as infecções do trato urinário e por esta razão foram os principais parâmetros analisados nesta etapa. Para efeito diagnóstico, leucocitúria foi considerada positiva quando > 10000 leucócitos estivessem presentes por mL de sedimento centrifugado, em aumento de 400X. Já bacteriúria, foi classificada dicotomicamente como “negativo” se o resultado for ausente/discreta e “positivo” para moderada/intensa.

Bacterioscopia: todas as amostras de sedimento urinário não centrifugadas foram coradas pela técnica do Gram o qual diferencia eventuais contaminações de infecção propriamente ditas. Em objetiva de imersão, uma ou mais bactérias não contaminantes, observadas por campo microscópico corresponderá a um resultado positivo de cultura de urina, ou seja, 10^5 UFC/mL (CAMARGO, I.L.B.C., *et al.*, 2001).

Cultura bacteriana: as amostras de urina foram semeadas em garrafas de vidro contendo ágar CLED (Cistina Lactose-Eletrólito-Deficiente) e incubadas durante o período noturno (24 h) a 37° C. A quantificação foi realizada através de comparações com culturas padrão. O guia da Sociedade Americana de Microbiologia sugere relatar *Escherichia coli* mesmo quando seu crescimento for inferior a 10^3 UFC/ml de urina, pelo seu alto potencial de multiplicação (CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE, 2001). Quanto as demais bactérias uropatogênicas, estas foram consideradas positivas para tal infecção quando seu crescimento for superior a 10^5 UFC/ml de urina. A quantificação igual ou superior a 10^5 UFC/ml de urina de um uropatógeno conhecido isolado em aerobiose em um meio seletivo para enterobactérias discrimina uma bacilúria verdadeira de uma contaminação (KHASRIYA *et al.*, 2010).

5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram armazenados em um banco de dados e analisados estatisticamente através do programa computadorizado MedCalc® versão 11.3.6.0 (© 1993-2010 MedCalc Software bvba, Bélgica). As análises foram realizadas em duplicata e os resultados frente às variáveis esterase de leucócitos, nitrito, leucocitúria, bacteriúria

e bacterioscopia e suas combinações foram comparados com as culturas consideradas positivas (10^5 ou mais UFC/ml de urina ou 10^3 UFC/mL de urina para *Escherichia coli*). Para estes parâmetros, foram calculadas a percentagem de sensibilidade, especificidade e AUC através da curva ROC. Para a comparação das AUC, utilizou-se o teste não paramétrico de Delong; Delong; Pearson, 1988. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Ainda, para leucocitúria ponto de corte 10000 leucócitos por mL, diluições de sedimentoscopia 10:1 mL e 10:0,5 mL também realizou-se a curva ROC, que fornece valores de sensibilidade, especificidade, e AUC a fim de se ter uma visão real destes testes diagnóstico, visto que não há uma padronização global para essas frações de sedimento urinário.

6 RESULTADOS

6.1 DADOS GERAIS

A amostragem foi constituída de 400 voluntários, com idade igual ou superior a 18 anos, procedentes de diferentes municípios de Santa Catarina. A população foi composta por pacientes, na sua maioria, do sexo feminino (81,25%), sendo do sexo masculino (18%) (**Tabela 2**).

Tabela 2 - Distribuição da população, por faixa etária, de acordo com o sexo

Idade	Feminino		Masculino		Total	
	n	%	n	%	n	%
18-28	75	23,07	9	12,00	84	21,00
29-38	76	23,38	7	9,33	83	20,75
39-48	54	16,61	9	12,00	63	15,75
49-58	47	14,46	13	17,33	60	15,00
59-68	43	13,23	17	22,66	60	15,00
69-78	20	6,15	14	18,66	34	8,5
79-88	10	3,07	6	8,00	16	4,00
Total	325	81,25	75	18,75	400	100

Fonte: Dados da pesquisa

Das amostras estudadas que apresentaram UFC/mL > 10⁵, 11,69% foram do sexo feminino e 6,66% do sexo masculino. Os casos negativos somaram 88% nas mulheres e 93% nos homens (**Tabela 3**).

Tabela 3 – Resultados das culturas de urina de acordo com o sexo

Culturas	Feminino		Masculino		Total	
	n	%	n	%	n	%
Positivas	38	11,69	5	6,66	43	10,75
Negativas	287	88,30	70	93,33	357	89,25
Total	325	81,25	75	18,75	400	100

Fonte: Dados da pesquisa

A *Escherichia coli* foi a bactéria que apresentou maior prevalência nas ITUs verificadas nesse estudo (81,39%). A prevalência de *Escherichia coli* como causadora de ITUs entre os pacientes do sexo feminino foi de 84,21%, enquanto nos pacientes do sexo masculino foi de 60% (**Tabela 4**).

Tabela 4 - Microorganismos identificados nas culturas positivas de acordo com o sexo

Microorganismos	Feminino		Masculino		Total	
	n	%	n	%	n	%
<i>Candida</i> spp	1	2,63	0	0	1	2,32
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	2,63	0	0	1	2,32
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	2,63	0	0	1	2,32
<i>Escherichia coli</i>	32	84,21	3	60	35	81,39
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	2,63	0	0	1	2,32
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	2,63	0	0	1	2,32
<i>Providencia rettgeri</i>	1	2,63	0	0	1	2,32
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	0	1	20	1	2,32
<i>Staphylococcus coagulase negativa</i>	0	0	1	20	1	2,32
Total	38	88,37	5	11,62	43	100

Fonte: Dados da pesquisa

Dentre as bactérias causadoras de ITUs para o sexo feminino, a *Escherichia coli* foi a predominante (84,21%), sendo que a faixa etária com maior positividade para essa bactéria foram mulheres entre 49- 58 anos (18,42%) (**Tabela 5**).

Os resultados das culturas positivas para o sexo masculino indicaram que a maior causadora de ITUs nesse grupo foi a bactéria *Escherichia coli* (60%), sendo que a faixa etária com maior predominância dessa bactéria foram homens entre 29 – 38 anos (40%) (**Tabela 6**).

Tabela 5 - Microorganismos identificados nas culturas positivas de acordo com a faixa etária e sexo feminino

Microorganismos	18-28		29-38		39-48		49-58		59-68		69-78		79-88		Total	
	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Candida spp</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2,63	0	0	0	0	1	2,63
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	0	0	0	0	0	1	2,63	0	0	0	0	0	0	1	2,63
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2,63	1	2,63
<i>Escherichia coli</i>	6	15,78	5	13,15	4	10,52	7	18,42	4	10,52	4	10,52	2	5,26	32	84,21
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2,63	1	2,63
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2,63	0	0	1	2,63
<i>Providencia rettgeri</i>	0	0	1	2,63	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2,63
Total	6	15,78	6	15,78	4	10,52	8	21,05	5	13,15	5	13,15	4	10,52	38	100

Fonte: Dados da pesquisa

Tabela 6 - Microorganismos identificados nas culturas positivas de acordo com a faixa etária e sexo masculino

Microorganismos	18-28		29-38		39-48		49-58		59-68		69-78		79-88		Total	
	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Escherichia coli</i>	0	0	2	40	0	0	0	0	1	20	0	0	0	0	3	60
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	1	20	0	0	0	0	1	20
<i>Staphylococcus coagulase negativa</i>	0	0	1	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	20
Total	0	0	3	60	0	0	0	0	1	20	1	20	0	0	5	100

Fonte: Dados da pesquisa

6.2 ACURÁCIA DIAGNÓSTICA

Dentre os parâmetros nitrito, esterase de leucócitos, leucocitúria, bacteriúria, bacterioscopia e Exame de urina de rotina quando houver positividade para qualquer um dos parâmetros: Nitrito, Esterase de Leucócitos, Leucocitúria e Bacteriúria (ERU*) analisados, verificou-se que o nitrito apresentou maior especificidade para o diagnóstico de ITUS (99,7%) enquanto que a maior sensibilidade de um parâmetro isolado foi observado pela bacteriúria e bacterioscopia (81,4%) com igual sensibilidade e também elevada especificidade (96,6%). O ERU* apresentou maior sensibilidade frente aos parâmetros isolados bacteriúria e bacterioscopia (97,7%) no entanto, a especificidade foi menor (63,9%). Os parâmetros presentes no exame químico nitrito e esterase de leucócitos apresentaram sensibilidade diagnóstica muito baixa 27,9% e 44,2% respectivamente. Entretanto o nitrito apresentou especificidade maior que a esterase de leucócitos (85,2%). Com relação aos parâmetros isolados do sedimento urinário e leucocitúria apresentou menor sensibilidade e especificidade frente à bacteriúria 76,7% e 78,2% respectivamente (**Tabela 7**).

Tabela 7 - Acurácia diagnóstica, sensibilidade e especificidade dos parâmetros nitrito, esterase de leucócitos, leucocitúria, bacteriúria, bacterioscopia e *ERU no diagnóstico de ITUs considerando o padrão ouro a cultura de urina com crescimento igual ou superior a 10^5 UFC/mL.

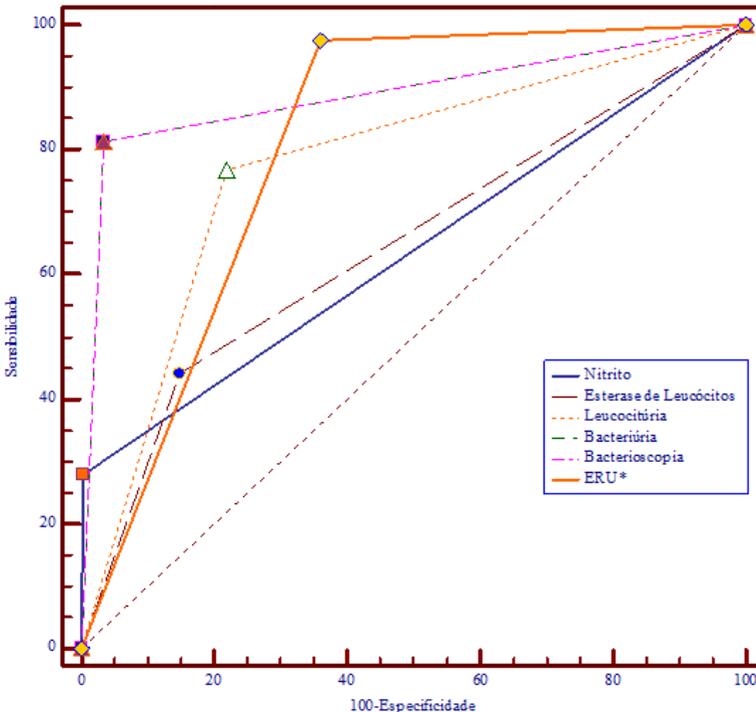
Parâmetros isolados	AUC	95% IC	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	p Valor
Nitrito	0,638	0,589-0,685	27,9	99,7	0,0001
Esterase de Leucócitos	0,647	0,598 - 0,694	44,2	85,2	0,0002
Leucocitúria	0,774	0,730 - 0,815	76,7	78,2	0,0001
Bacteriúria	0,890	0,855 - 0,919	81,4	96,6	0,0001
Bacterioscopia	0,890	0,855 - 0,919	81,4	96,6	0,0001
ERU*	0,808	0,766 - 0,845	97,7	63,9	0,0001

IC, intervalo de confiança; AUC, área sobre a curva. *ERU: Exame de urina de rotina quando houver positividade para qualquer um dos parâmetros: Nitrito, Esterase de Leucócitos, Leucocitúria e Bacteriúria.

Fonte: Dados da pesquisa

Com relação à análise da Curva ROC, bacteriúria e a bacterioscopia apresentaram os maiores valores para o diagnóstico de ITUs (AUC) 0,890 [95%IC, 0,855 - 0,919; nível de significância $p < 0,0001$ (Área=0,50)], seguidas de ERU* (AUC) 0,808 [95%IC, 0,766 - 0,845; nível de significância $p < 0,0001$ (Área=0,50)]; leucocitúria (AUC) 0,774 [95%IC, 0,730 - 0,815; nível de significância $p < 0,0001$ (Área=0,50)]; esterase de leucócitos (AUC) 0,647 [95%IC, 0,598 - 0,694; nível de significância $p < 0,0002$ (Área=0,50)] e nitrito (AUC) 0,638 [95%IC, 0,589 - 0,685; nível de significância $p < 0,0001$ (Área=0,50)] (**Figura2**).

Figura 2- Curva de características operacionais de recepção (ROC) com 95% IC dos parâmetros nitrito, esterase de leucócitos, leucocitúria, bacteriúria, bacterioscopia e exame de urina de rotina (ERU) no diagnóstico de ITU considerando o padrão ouro a cultura de urina com crescimento igual ou superior a 10^5 UFC/mL.



*ERU: Exame de urina de rotina quando houver positividade para qualquer um dos parâmetros: Nitrito, Esterase de Leucócitos, Leucocitúria e Bacteriúria.

Fonte: Dados da pesquisa

As comparações dos parâmetros isolados nitrito, esterase de leucócitos, leucocitúria, bacteriúria e bacterioscopia revelaram que quando as AUC para nitrito, esterase de leucócitos e leucocitúria foram comparadas com bacteriúria e bacterioscopia obteve-se diferença estatística significativa, revelando uma maior acurácia diagnóstica para esses últimos parâmetros. Os parâmetros nitrito e esterase de leucócitos apresentaram AUC significativamente inferior a leucocitúria. No entanto, não houve diferença estatística significativa frente às comparações nitrito x esterase de leucócitos e bacteriúria x bacterioscopia (**Tabela 8**).

Tabela 8 - Acurácia diagnóstica para comparações dos parâmetros nitrito, esterase de leucócitos, leucocitúria, bacteriúria e bacterioscopia no diagnóstico de ITUs considerando o padrão ouro a cultura de urina com crescimento igual ou superior a 10^5 UFC/mL.

Comparações	AUC	95% IC	p Valor
Nitrito x Esterase de Leucócitos	0,638 x 0,647	0,0793 - 0,0964	0,8485
Nitrito x Leucocitúria	0,638 x 0,774	0,0342 - 0,239	0,0089
Nitrito x Bacteriúria	0,638 x 0,890	0,176 - 0,328	0,0001
Nitrito x Bacterioscopia	0,638 x 0,890	0,176 - 0,328	0,0001
Esterase de Leucócitos x Leucocitúria	0,647 x 0,774	0,0474 - 0,208	0,0018
Esterase de Leucócitos x Bacteriúria	0,647 x 0,890	0,161 - 0,326	0,0001
Esterase de Leucócitos x Bacterioscopia	0,647 x 0,890	0,161 - 0,326	0,0001
Leucocitúria x Bacteriúria	0,774 x 0,890	0,0330 - 0,198	0,0061
Leucocitúria x Bacterioscopia	0,774 x 0,890	0,0330 - 0,198	0,0061
Bacteriúria x Bacterioscopia	0,890 x 0,890	0,000 - 0,000	1,0000

IC, intervalo de confiança; AUC, área sobre a curva.

$p < 0,05$ é considerado significativo.

Fonte: Dados da pesquisa

Quando comparados os valores da AUC para nitrito, esterase de leucócitos, nitrito ou esterase de leucócitos (Exame Químico), leucocitúria ou bacteriúria (Exame do Sedimento Urinário) frente ao

ERU* foi verificada diferença estatística significativa, o que demonstra que ERU* possui uma maior acurácia diagnóstica (AUC = 0,808). Já quando a AUC do ERU* foi comparado à bacteriúria e bacterioscopia, estes últimos parâmetros apresentaram uma acurácia diagnóstica significativamente maior (AUC=0,890). Não houve diferença estatística significativa para as comparações ERU* x Leucocitúria (**Tabela 9**).

Tabela 9 - Acurácia diagnóstica para comparações dos parâmetros nitrito, esterase de leucócitos, leucocitúria, bacteriúria, bacterioscopia frente ao ERU* no diagnóstico de ITUs considerando o padrão ouro a cultura de urina com crescimento igual ou superior a 10^5 UFC/mL.

Comparações	AUC	95% IC	p Valor
ERU* x Nitrito	0,808 x 0,638	0,0958 - 0,243	0,0001
ERU* x Esterase de Leucócitos	0,808 x 0,647	0,0826 - 0,239	0,0001
ERU* x Leucocitúria	0,808 x 0,774	-0,0309 - 0,0974	0,3100
ERU* x Bacteriúria	0,808 x 0,890	0,0213 - 0,144	0,0082
ERU* x Bacterioscopia	0,808 x 0,890	0,0213 - 0,144	0,0082
ERU* x Nitrito ou Esterase de Leucócitos	0,808 x 0,692	0,0379 - 0,194	0,0036
ERU* x Leucocitúria ou Bacteriúria	0,808 x 0,825	0,00745 - 0,0262	0,0004

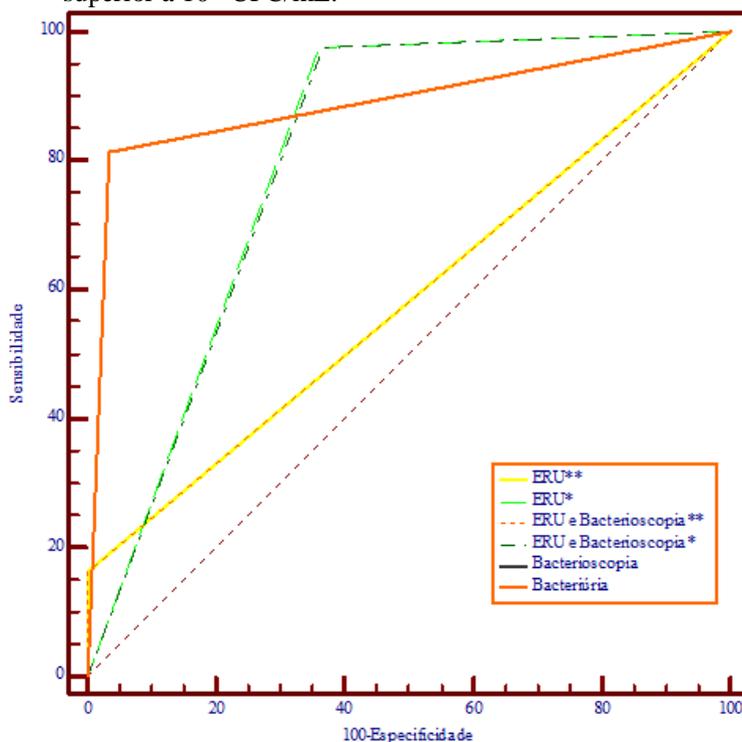
IC, intervalo de confiança; AUC, área sobre a curva. *ERU: Exame de urina de rotina quando houver positividade para qualquer um dos parâmetros: Nitrito, Esterase de Leucócitos, Leucocitúria e Bacteriúria.

$p < 0,05$ é considerado significativo.

Fonte: Dados da pesquisa

Bacteriúria e bacterioscopia, ambas com o mesmo valor, apresentaram a maior acurácia diagnóstica (AUC) 0,890 [95%IC, 0,855 - 0,919; nível de significância $p < 0,0001$ (Área=0,50)] seguidos de ERU* (AUC) 0,808 [95%IC, 0,766 - 0,845; nível de significância $p < 0,0001$ (Área=0,50)]. Quando houve o acréscimo de bacterioscopia ao ERU* (ERU ou Bacterioscopia*) a AUC obteve um decréscimo 0,805 [95%IC, 0,763 - 0,843; nível de significância $p < 0,0001$ (Área=0,50)]. Os parâmetros ERU** e ERU e bacterioscopia**, de mesmo valor, apresentaram AUC 0,581 [95%IC, 0,531 - 0,630; nível de significância $p < 0,0001$ (Área=0,50)] (**Figura 3**).

Figura 3- Curva de características operacionais de recepção (ROC) com 95% IC dos parâmetros ERU*, ERU**, ERU e bacterioscopia **, ERU e bacterioscopia *, bacterioscopia e bacteriúria no diagnóstico de ITU considerando o padrão ouro a cultura de urina com crescimento igual ou superior a 10^5 UFC/mL.



ERU**: Exame de urina de rotina quando houver positividade simultânea para Nitrito, Esterase de Leucócitos, Leucocitúria e Bacteriúria

ERU*: Exame de urina de rotina quando houver positividade para qualquer um dos parâmetros: Nitrito, Esterase de Leucócitos, Leucocitúria e Bacteriúria.

ERU e Bacterioscopia**: Exame de urina de rotina quando houver positividade simultânea para Nitrito, Esterase de Leucócitos, Leucocitúria, Bacteriúria e Bacterioscopia.

ERU e Bacterioscopia*: Exame de urina de rotina quando houver positividade para qualquer um dos parâmetros: Nitrito, Esterase de Leucócitos, Leucocitúria, Bacteriúria e Bacterioscopia.

Fonte: Dados da pesquisa

As comparações de ERU* frente aos parâmetros ERU**, ERU e bacterioscopia*, ERU e bacterioscopia**, demonstraram que houve diferença estatística significativa apenas para os parâmetros ERU** e ERU e bacterioscopia**, demonstrando que a acurácia diagnóstica de ERU* é superior (0,808). Acrescentando a bacterioscopia ao ERU* verificou-se que a acurácia diagnóstica se manteve (0,808x 0,805). Houve diferença estatística significativa frente as comparações ERU e bacterioscopia* x ERU e bacterioscopia** (0,581 x 0,805); ERU** x ERU e bacterioscopia* (0,581 x 0,805); ERU** e bacteriúria (0,581 x 0,890); ERU e bacterioscopia** x bacterioscopia (0,581 x 0,890). Para o parâmetro ERU** quando associado a bacterioscopia não houve diferença estatística significativa (0,581 x 0,581) (**Tabela 10**).

Tabela 10 - Acurácia diagnóstica para comparações dos parâmetros nitrito, esterase de leucócitos, leucocitúria, bacteriúria, bacterioscopia , ERU* e ERU** no diagnóstico de ITUs considerando o padrão ouro a cultura de urina com crescimento igual ou superior a 10^5 UFC/mL.

Comparações	AUC	95% IC	p Valor
ERU* x ERU**	0,808 x 0,581	0,162 - 0,290	0,0001
ERU* x ERU e Bacterioscopia*	0,808 x 0,805	0,001 - 0,006	0,1567
ERU* x ERU e Bacterioscopia**	0,808 x 0,581	0,162 - 0,290	0,0001
ERU e Bacterioscopia* x ERU e Bacterioscopia**	0,805 x 0,581	0,160 - 0,287	0,0001
ERU** x ERU e Bacterioscopia**	0,581x 0,581	0,000 – 0,000	1,0000
ERU** x ERU e Bacterioscopia*	0,581x 0,805	0,160 - 0,287	0,0001
ERU** x Bacteriúria	0,581 x 0,890	0,236 - 0,381	0,0001
ERU e Bacterioscopia** x Bacterioscopia	0,581 x 0,890	0,236 - 0,381	0,0001

IC, intervalo de confiança; AUC, área sobre a curva.

ERU*: Exame de urina de rotina quando houver positividade para qualquer um dos parâmetros: Nitrito, Esterase de Leucócitos, Leucocitúria e Bacteriúria.

ERU e Bacterioscopia*: Exame de urina de rotina quando houver positividade para qualquer um dos parâmetros: Nitrito, Esterase de Leucócitos, Leucocitúria, Bacteriúria e Bacterioscopia.

ERU**: Exame de urina de rotina quando houver positividade simultânea para Nitrito, Esterase de Leucócitos, Leucocitúria e Bacteriúria

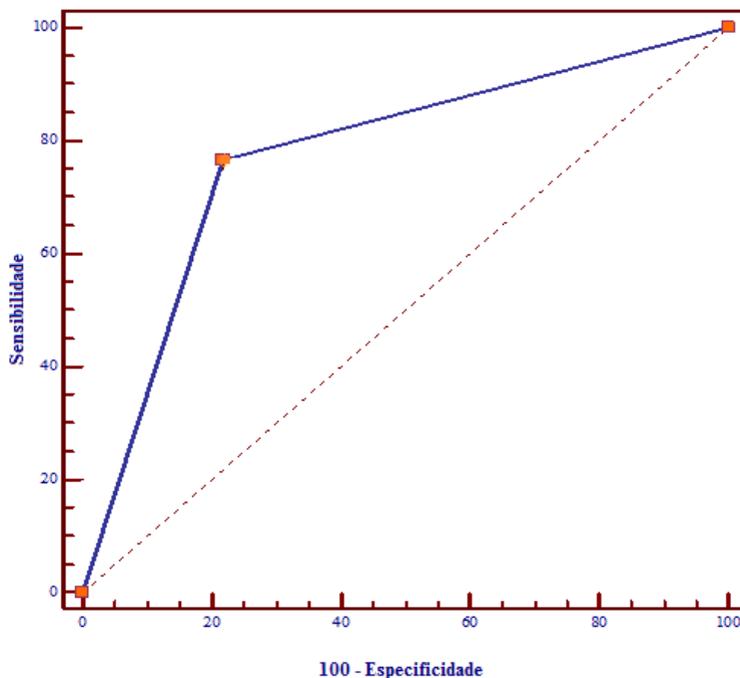
ERU e Bacterioscopia**a: Exame de urina de rotina quando houver positividade simultânea para Nitrito, Esterase de Leucócitos, Leucocitúria, Bacteriúria e Bacterioscopia.

$p < 0,05$ é considerado significativo.

Fonte: Dados da pesquisa

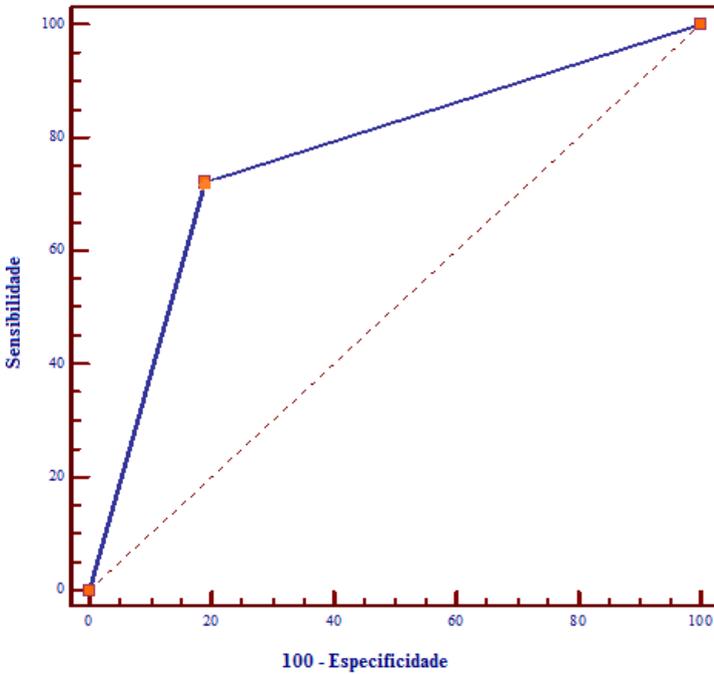
As análises de leucocitúria, tendo como ponto de corte 10000 leucócitos/mL, na diluição 10:1 mL revelaram sensibilidade de 76,74% e especificidade de 78,15%. A AUC foi de 0,774 [95%IC, 0,730 - 0,815; nível de significância $p < 0,0001$ (Área=0,50)] (**Figura 4**). Na diluição 10:0,5 mL a sensibilidade foi de 72,1% e especificidade de 81%. A AUC foi de 0,765 [95%IC, 0,730 - 0,815; nível de significância $p < 0,0001$ (Área=0,50)] (**Figura 5**). Ambas as curvas possuem a mesma acurácia diagnóstica, visto que não houve diferença estatística significativa nas suas comparações [95%IC, -0,0284 - 0,0482; nível de significância $p = 0,00993$ (Área=0,508)]

Figura 4 - Curva de características operacionais de recepção (ROC) com 95% IC para Leucocitúria, diluição 10:1mL, considerando ponto de corte 10000 leucócitos por mL e cultura positiva quando houver crescimento igual ou superior a 10^5 UFC/mL.



Fonte: Dados da pesquisa

Figura 5 - Curva de características operacionais de recepção (ROC) com 95% IC para Leucocitúria, diluição 10:0,5mL, considerando ponto de corte 10000 leucócitos por mL e cultura positiva quando houver crescimento igual ou superior a 10^5 UFC/mL



Fonte: Dados da pesquisa

7 DISCUSSÃO

Abordagens diagnósticas moleculares utilizando a detecção de antígenos e técnicas de amplificação e hibridização de DNA já estejam sendo aplicadas no diagnóstico de infecções, as ITUs, na grande maioria dos casos, são diagnosticadas pelo método clássico da cultura de urina (MORI, *et al.*, 2009). Grande parte do tempo despendido no exame de cultura de urina poderia ser evitado, caso houvessem testes diagnósticos de triagem efetivos, de baixo custo e rápidos que alertassem para os casos positivos e excluíssem os casos negativos. Frente a isso, ferramentas diagnósticas como o ERU, são utilizadas com o objetivo de se obter uma sensibilidade e especificidade significativa, permitindo a exclusão da cultura de urina quando o resultado dos testes se mostrarem negativos e alertando para os casos nos quais haja a necessidade de cultura de urina.

A acurácia diagnóstica do ERU para o sedimento urinário (leucocitúria e bacteriúria), exame químico (nitrito e esterase de leucócitos) e bacterioscopia tem sido extensivamente estudada em pacientes com suspeita de ITUs, mas os resultados dessas investigações têm variado dependendo da população estudada, valores de ponto de corte e técnicas laboratoriais (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, *et al.*, 2009; LANE; TAKHAR, 2011; VIJ; NATARAJ; PEIXOTO, 2009). Um dos procedimentos que interfere na acurácia dos testes de triagem é a coleta da amostra de urina. Para que o processo seja realizado de forma adequada, o paciente deve seguir às instruções preconizadas afim de evitar a contaminação por espécies comensais, o crescimento bacteriano após a coleta, a morte das bactérias de relevância diagnóstica e a desintegração de elementos da urina de valor diagnóstico significativo (EUROPEN CONFEDERATION OF LABORATORY MEDICINE, 2000).

Apesar de não haver uma padronização em nível mundial para todas as etapas do ERU, esse estudo seguiu a metodologia adotada pelo Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário Ernani Polidoro de São Thiago – HU, com uma única modificação para o ponto de corte de leucócitos para ITUs de 10.000/ mL. Tal valor de leucocitúria é referido por alguns autores como Quigley (2009) e Whiting (2006) como o melhor e mais sensível ponto de corte, e que, valores iguais ou superiores a esse indicam uma ITU. Frente a isso, realizou-se a análise do quanto os parâmetros indicativos de ITU são

precisos através da utilização da tira reagente, microscopia e da lâmina corada pelo gram. Caso os referidos testes de triagem se mostrarem acurados, podem contribuir para um diagnóstico clínico preciso, para um tratamento imediato e para a detecção da patologia em estágio inicial, assim, evitando a predisposição a uma infecção de maior amplitude ou à danos renais a longo prazo.

Enquanto diversos autores têm considerado o ERU inadequado para a detecção de ITUs (KHASRIYA *et al.*, 2010), este estudo demonstrou o quanto os diversos parâmetros do ERU, isolados e em associações, contribuem para a prática clínica, mesmo frente às suas limitações. Dos parâmetros associados, o exame do sedimento urinário (leucocitúria ou bacteriúria) apresentou melhor acurácia (AUC = 0,825), seguido do ERU* (AUC = 0,808). O valor de sensibilidade (97,7%) do ERU* foi o melhor dentre todos os testes rápidos, utilizados isoladamente, no entanto sua especificidade apresentou o menor valor dentre todas as análises (63,9%) (**Tabela 7 e Figura 2**).

O desempenho dos testes avaliados através da análise da Curva ROC, que é um resumo de sensibilidade e especificidade, e é feita pelo valor obtido do cálculo da área sob a curva (AUC), apontou como pior parâmetro o nitrito, pois é a curva ROC que mais se aproxima da linha diagonal central, demonstrando boa especificidade, porém baixa sensibilidade. Bulloch e colaboradores (2000) apontam valores de sensibilidade e especificidade semelhantes a esse estudo, 27,6% e 97,7% respectivamente. Já Devillé e colaboradores (2004) relataram valores de sensibilidade, 18%, e especificidade, 99%. O teste do nitrito é uma medida indireta da redução bacteriana a nitrato (incluem praticamente todas as enterobactérias e a maioria dos cocos gram negativos não fermentadores) e depende da presença de nitrato proveniente da dieta, principalmente carnes, e da incubação da urina na bexiga por tempo superior a 4h. Logo, nos casos em que os pacientes forem adeptos a uma dieta vegetariana, estiverem sob um jejum prolongado, coleta da amostra em período de incubação inferior ao preconizado, ou ainda nos casos em que a concentração de ácido ascórbico na amostra de urina for superior a 25 mg/dL o resultado do teste para nitrito pode ser negativo. Os valores de sensibilidade desse teste podem variar de 20% - 80%, frente aos resultados de cultura bacteriana, dependendo do paciente. Já a especificidade apresenta valores elevados, acima de 90% (**Tabela 7**) (ARINZON *et al.*, 2009; EUROPEAN CONFEDERATION OF LABORATORY MEDICINE, 2000).

O parâmetro esterase de leucócitos foi o segundo mais irrelevante. A grande maioria dos estudos possuem valores de

sensibilidade elevados, acima de 80%, e especificidade condizente com nosso resultado (**Figura 2**) (THUO, *et al.*, 2010). Devillé e colaboradores apresentaram valores de sensibilidade de 63% e especificidade 85%. A presença de leucocitúria é dependente da taxa de produção de urina e, portanto, pode estar ausente em pacientes com volume urinário baixo (ARINZON *et al.*, 2009). Resultados falso negativos são verificados em urinas isotônicas que não são capazes de lisar os leucócitos e liberar a enzima esterase. Contudo as tiras reagentes, em teoria, são capazes de detectar leucócitos íntegros e lisados (COLOMBELI; FALKENBERG, 2006). A bula da tira reagente ComboStik 11M[®], utilizada nesse estudo, ressalta que o resultado do teste de esterase de leucócitos nem sempre pode ser consistente com a quantidade de células de leucócitos visualizadas no exame microscópico, e que concentrações de glicose >2g/dL, proteínas >500mg/dL, densidade elevada, altos níveis de albumina, formaldeído e sangue podem resultar em diminuição da intensidade da reação. A concentração elevada de ácido oxálico e de traços de agentes oxidantes podem produzir resultados falso negativos (**Tabela 7**). Divergências entre a positividade da esterase de leucócitos são encontradas de acordo com a marca da tira reagente, os valores de positividade na marca Combur10 Test[®] são citados em números, porém na tira Bayer Multistix[®] 10 SG são colocados como atributos qualitativos (COLOMBELI; FALKENBERG, 2006). O limite mínimo de detecção da tira ComboStik 11M[®] é de 20–25 leucócitos/ μ L, da Roche Combur10 Test[®] UX 10–25 leucócitos/ μ L, da H-800 Series[®] 5-15 leucócitos/ μ L (COMBOSTIK, 2010; COMBUR 10 Test[®] UX, 2010, H-800 SERIES, 2009). A tira reagente utilizada nesse estudo possui uma baixa sensibilidade e não se correlaciona com o limite de detecção da microscopia para leucocitúria (10.000 leucócitos/mL. Lyon e colaboradores (2003) determinaram a sensibilidade da esterase de leucócitos, 58%, e observam uma correlação negativa, estatisticamente significativa, entre a densidade e os resultados de esterase de leucócitos. Esta correlação explicaria, ao menos em parte, a sensibilidade relativamente baixa no teste de esterase de leucócitos (COLOMBELI; FALKENBERG, 2006). Considerando que os testes rápidos, com exceção da leucocitúria, bacteriúria e bacterioscopia, são destinados a detectar os subprodutos das bactérias na urina (nitrito) ou da resposta do hospedeiro à bacteriúria (esterase de leucócitos) e não a identificação bacteriana de forma direta, que é mais sensível, esses resultados tornam-se plausíveis.

Williams e colaboradores (2010) apresentaram resultados semelhantes a este, no que se refere à superioridade da bacterioscopia (AUC = 0,98) e bacteriúria (AUC = 0,96) como as ferramentas de maior precisão na detecção de ITUs. Contudo, mostraram resultados divergentes para esterase de leucócitos (AUC = 0,88), nitrito (AUC = 0,87), leucocitúria (AUC = 0,88) e para a combinação de leucócito esterase ou nitrito (AUC = 0,91). Wiwanitkit, Udomsantisuk, Boonchalermvichian (2005) fazem juz ao fato de que a detecção de bactéria na urina pela bacterioscopia corada pelo Gram revelou maior acurácia diagnóstica frente à análise do sedimento urinário não corado pela microscopia mas quando houve a comparação estatística de ambas as análises, não houve diferença significativa, acordando com os resultados desse estudo (**Tabela 8**). Tais autores afirmaram, ainda, que a detecção de bactérias na urina através da bacterioscopia é o teste mais simples, mais barato e preciso, e se realizado imediatamente e com eficácia, pode ser utilizado para guiar os clínicos no tratamento empírico com antibióticos.

Para avaliar qual parâmetro isolado possuía a melhor acurácia diagnóstica, suas AUC foram comparadas umas com as outras através da aplicação do teste não paramétrico de Mann-Whitney (**Tabela 8**). No momento em que se fizeram as comparações de leucocitúria com os parâmetros da tira reagente, nitrito e esterase de leucócitos, o primeiro parâmetro revelou ser superior. Os parâmetros presentes na tira reagente, nitrito e esterase de leucócitos, não obtiveram diferença entre si, demonstrando que na rotina laboratorial tanto um quanto o outro podem ser utilizados, pois possuem a mesma acurácia. O mesmo pode ser dito com relação aos parâmetros bacteriúria e bacterioscopia que possuem o mesmo e maior valor diagnóstico. Tal afirmação é verdadeira, pois quando comparou-se os parâmetros Nitrito, Esterase de Leucócitos e Leucocitúria frente à bacteriúria e bacterioscopia houve diferença estatística significativa confirmando, mais uma vez, a superioridade diagnóstica desses últimos testes.

Embora diversos estudos demonstrem a bacterioscopia e bacteriúria como melhores parâmetros diagnósticos (WHITING *et al.*, 2006; WILLIAMS *et al.*, 2010), confirmando nossos resultados, acreditamos que estudos mais detalhados do ERU deveriam ser realizados para tomar essa informação como verdadeira. Diante disso, realizou-se a comparação das AUC do ERU* (quando qualquer um dos parâmetros nitrito, esterase de leucócitos, leucocitúria e bacteriúria forem positivos) frente às de todos os parâmetros isolados e às dos parâmetros associados. As associações foram consideradas positivas

quando nitrito ou esterase de leucócitos (exame químico), e também quando a leucocitúria ou a bacteriúria (exame do sedimento urinário) obtivessem positividade (**Tabela 9**). Inicialmente o ERU* foi comparado aos parâmetros isolados. Nitrito e esterase de leucócitos mostraram-se inferiores ao exame completo de urina, contudo, leucocitúria apresentou a mesma acurácia e bacteriúria o melhor valor diagnóstico. ERU* também revelou superioridade diagnóstica frente às associações do exame químico, no entanto, quando comparado ao exame do sedimento urinário, se mostrou inferior. O exame químico, através da tira reagente, é frequentemente recomendado por guias internacionais para garantir o diagnóstico e tratamento das ITUs (STASKIN *et al.*, 2009). Os resultados demonstram que o exame químico isolado não é capaz de substituir o ERU completo e que a bacterioscopia poderia ser utilizada eficientemente como exame de triagem. Arinzon e colaboradores (2009) descrevem que os testes da tira reagente para nitrito e esterase de leucócitos são úteis, apenas, na detecção inicial de bacteriúria devido à elevada taxa de falso negativos nos casos em que há uma baixa contagem de colônias, na urina recém colhida ou altamente diluída. A identificação de novos biomarcadores urinários para o diagnóstico e monitoramento de ITUs é um campo que recruta intensa pesquisa e está levando ao desenvolvimento de novas tiras reagentes. Duas proteínas em especial, a neutrófilo gelatinase associada à lipocaína (NGAL) e a molécula de lesão renal 1 (KIM-1), têm sua concentração elevada no início da lesão renal aguda, sendo moléculas promissoras na pesquisa das ITUs e para o aumento da sensibilidade das tiras reagentes (BOYD; BARRAT, 2011).

Os diversos parâmetros e associações do ERU podem trazer diferentes resultados no que se diz respeito à acurácia diagnóstica (**Figura 3**). O melhor parâmetro dessa análise continuou sendo a bacterioscopia e a bacteriúria (sobrepostas) seguida do exame do sedimento urinário, tendo também o ERU* um valor aceitável de acurácia. No momento em que adicionou-se ao ERU* a bacterioscopia, houve um decréscimo da AUC, mas esse decréscimo não foi estatisticamente significativo (**Tabela 10**). A avaliação dos parâmetros ERU** (quando todos os parâmetros nitrito, esterase de leucócitos, leucocitúria e bacteriúria forem positivos), e ERU** associado à positividade da bacterioscopia, apresentam uma acurácia diagnóstica baixa e de mesmo valor (**Figura 3**), e quando comparadas uma frente à outra não houve diferença estatística significativa (**Tabela 10**). Assim, considerando as demais comparações observou-se que o ERU* apresentou melhor acurácia diagnóstica mesmo quando associado à

bacterioscopia frente aos parâmetros ERU** e ERU** mais bacterioscopia. O ERU** também apresentou acurácia diagnóstica muito inferior quando comparado aos parâmetros isolados, bacteriúria e bacterioscopia (**Tabela 10**).

O diagnóstico preciso e imediato é de suma importância para a conduta terapêutica de pacientes com suspeita de ITUs (QUIGLEY, 2009). Em conjunto, os resultados obtidos até o momento permitem concluir que se os clínicos seguirem as recomendações internacionais que aconselham a utilização do exame químico como método de triagem, um grande número de pacientes deverá ficar a quem de um diagnóstico e tratamento adequados visto a baixa acurácia da tira reagente utilizada para nitrito e esterase de leucócitos. O exame do sedimento urinário, ERU* e leucocitúria mostraram acurácia diagnóstica satisfatória e na falta de materiais e disponibilidade de tempo para a bacterioscopia e bacteriúria visualizada através de microscopia de campo claro, aqueles testes podem ser utilizados como ferramentas diagnósticas. A acurácia elevada da bacterioscopia e bacteriúria permite ao clínico, se o teste for negativo, evitar a realização da cultura de urina e nos resultados positivos iniciar uma investigação diagnóstica aprofundada através de exames complementares.

Um diagnóstico efetivo para ITUs deve ser baseado em procedimentos padrões de coleta da amostra, transporte e análise (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS, 2005). A padronização geral de todos os seguimentos do ERU não está bem estabelecida. Com relação ao volume de sedimentoscopia a ser analisado pela microscopia após a centrifugação, as divergências são muitas. A Associação Brasileira de Normas Técnicas preconiza o volume de 0,2 mL, a European Confederation of Laboratory Medicine o volume de 0,5 mL e o Laboratório do Hospital Universitário Ernani Polidoro de São Thiago – HU o volume de 1,0 mL. Dessa forma investigou-se qual dos volumes de sedimento urinário, 0,5 mL ou 1,0 mL, seriam mais precisos para o diagnóstico de ITUs levando em conta a leucocitúria acima de 10.000 leucócitos/mL como ponto de corte. O volume de 0,2 mL foi descartado devido ao elevado erro de análise, melhorando o grau de precisão ao eliminar esse pequeno volume de amostra que muitas vezes não é aferido pela falta de sua graduação nos tubos cônicos de vidro. Os resultados desse estudo demonstram que a leucocitúria >10.000 leucócitos/mL apresenta acurácia diagnóstica semelhante para o diagnóstico de ITUs, quando determinada através de exame microscópico realizado em sedimento concentrado 10:1,0 e 10:0,5, 0,774 e 0,765 respectivamente [95%IC, -0,0284 - 0,0482; nível de

significância $p = 0,00993$ (Área=0,508)]. A sensibilidade diagnóstica da leucocitúria verificada no sedimento concentrado 10:1,0 foi maior que aquela do sedimento concentrado 10:0,5, enquanto a especificidade foi maior no sedimento concentrado. Logo, para a determinação de leucocitúria, pode-se adotar tanto um quanto outro volume de sedimentoscopia, no entanto, não podemos extrapolar estes resultados para os demais parâmetros do ERU*, pois esta análise não foi realizada

Frete a tudo isso, uma a ser questão abordada é que a cultura de urina pode ser um padrão ouro imperfeito, pois nem sempre o ponto de corte 10^3 UFC/mL se equipara aos resultados dos exames químicos, do sedimento urinário e bacterioscópicos para ITUs, trazendo divergências (SULTANA *et al.*, 2001). Wiwanitkit, Udomsantisuk, Boonchalermvichian (2005) levantaram a dúvida sobre a validade do padrão ouro 10^5 UFC/mL, o qual fornece uma sensibilidade elevada mas uma especificidade baixa. Algumas mulheres com sintomas de ITU apresentam crescimento bacteriano inferior (10^2 UFC/mL) ao padrão ouro, devendo ser o teste considerado positivo, se, isolado apenas uma bactéria. No caso em que houver o isolamento de mais de uma bactéria o ponto de corte deve ser 10^5 UFC/mL (LANE; TAKHAR, 2011). Contudo, um ponto de corte menor aumenta a taxa de falso-positivos introduzindo outros problemas técnicos (LAMMERS *et al.*, 2001). Em seu estudo, Vij, Nataraj e Peixoto (2009) avaliaram a AUC de dois pontos de corte para bacteriúria e verificaram que no ponto de corte 10^4 UFC/mL a AUC foi de 0,73, já com 10^5 UFC/mL a acurácia foi praticamente semelhante (0,76). Para tanto, o crescimento bacteriano, o método de coleta e o sintomas do paciente devem ser levados em consideração para a interpretação dos resultados da cultura de urina (LANE, TAKHAR, 2011). Em contrapartida, Giesen e colaboradores (2010), afirmam em seu trabalho, que os sinais e sintomas individuais, independente do ponto de corte do padrão ouro, têm a capacidade de auxiliar o clínico na detecção ou exclusão de ITUs.

A busca por métodos inovadores de diagnóstico, prevenção e tratamento de ITUs bem como a padronização do ERU são necessárias devido às controvérsias atuais no campo da urinálise. Questões relacionadas ao acesso do usuário ao sistema de saúde também devem ser exploradas devido ao aumento acentuado de ITUs, particularmente por mulheres jovens. A resposta para todas essas questões contribuirá para a melhoria contínua dos cuidados de saúde nos pacientes com ITUs.

8 CONCLUSÕES

Os resultados do presente estudo permitem concluir que:

- Os testes rápidos do exame químico, nitrito e esterase de leucócitos, tanto na forma isolados e em conjunto, não são suficientemente acurados para a identificação de ITUs em adultos acima de 18 anos, não devendo, a tira reagente, ser utilizada como único método de triagem para investigação de ITUs;
- A utilização do exame de sedimento urinário para leucócitos e bactérias mostrou, de forma isolada, a melhor acurácia para a bacteriúria na investigação de ITUs. De forma conjunta, essa associação mostrou relevante acurácia e pode ser utilizada no âmbito clínico;
- O ERU*, ou seja, a associação de nitrito, esterase de leucócitos, leucocitúria e bacteriúria, mostrou boa acurácia e pode ser mantida na rotina laboratorial;
- O teste da bacterioscopia e também da bacteriúria através da microscopia de campo claro mostraram o maior valor diagnóstico frente à todos os parâmetros, sendo esses métodos simples e de custo relativamente baixo. E, nos casos em que a quantidade da amostra de urina não for suficiente para a realização do ERU*, esses testes mostraram-se adequados para a investigação de ITUs;
- O acréscimo da bacterioscopia ao ERU* não aumentou significativamente a acurácia diagnóstica do exame de urina de rotina;
- A utilização de todos os parâmetros positivos, ERU**, não deve ser utilizada para a pesquisa de ITUs;
- A acurácia diagnóstica de leucocitúria, determinada através de exame microscópico realizado em sedimento concentrado 10:0,5 mL e 10:1 mL, apresentaram valores semelhantes para o diagnóstico de ITUs.

REFERÊNCIAS

- AMARAL, J. J. F. **Avaliação de artigos científicos**. [SL], 2007. Disponível em : <http://www.geocities.ws/abs5famed/avalcient.pdf>. Acesso em: 20 out, 2012.
- ANGELETTI, L.R.; CAVARRA, B. Critical and historical approach to Theophilus' De Urinis. Urine as blood's percolation made by the kidney and uroscopy in the middle ages. **American Journal of Nephrology**, v.14, p.282 - 289, 1994.
- ARINZON, Z. et al. Detection of urinary tract infection (UTI) in long-term care setting: Is the multireagent strip an adequate diagnostic tool? **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 48, p. 227–231, 2009.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 15268: Laboratório Clínico. Requisitos e recomendações para o exame de urina. Rio de Janeiro, 2005.
- BACHELLER, C.D.; BERNSTEIN, J.M. Urinary Tract Infections. **Renal Diseases**, v. 81, p. 719 – 730, 1997.
- BAINES, A.D. Strategies and criteria for developing new urinalysis test. **Kidney International**, v.46, p.137 – 141, 1994.
- BARRAT, J. What to do with patients with abnormal dipstick urinalysis. **Laboratory investigations**, v.35, p. 365 – 367, 2007.
- BAREA, F.S. The practical application of psychobiological theory of the four humors in the Jesuit colleges of the Modern Age: a model of guidance for allocating government positions. **Procedia - Social and Behavioral Sciences**, v. 30, p. 2335 – 2340, 2011.
- BARROS, E. *et al.* **Nefrologia: rotinas, diagnóstico e tratamento**. 2. ed.Porto Alegre: Artmed, 1999. p. 1-627.
- BOMBARDO, D.M.; PALMER, A.J. Does clinical examination aid in the diagnosis of urinary tract infections in women? A systematic review and meta-analysis. **Family Practice**, v.12, p. 1-13, 2011.

BOYD, J.; BARRATT, J. . Interpretation and management of abnormal dipstick urinalysis. **Medicine**, v. 39, p. 312-316, 2011.

BULLOCH, B. et al. Csn urine clarity exclude the diagnosis of urine tract infection. **Revista Espanola Pediatria**, v.57, p.144-152, 2001.

CAMARGO, I.L.B.C. et al. Diagnóstico bacteriológico das infecções do trato urinário - uma revisão técnica. **Medicina, Ribeirão Preto**, v. 34, p. 70-78, 2001.

CATHERINE, D. et al. Urinary Tract Infections. **Medical Clinics of North America**, v.81, p. 719-730, 1997.

COMBOSTIK: Tiras reagentes para análise de urina. Responsável técnico: Giovana Milani Manfredini. Curitiba: Diagmax, [2010]. Bula de tira reagente.

COMBUR 10 Test[®] UX: Tiras reagentes para análise de urina. Responsável técnico: Anônimo. Portugal: Roche, [2010]. Bula de tira reagente.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE.
Urinalysis and Collection, Transportation, and Preservation of Urine Specimens; Approved Guideline—Second Edition. **NCCLS**. 21: 1-36, 2001.

COLOMBELI, A.S.S.;FALKENBERG, M. Comparação de bulas de duas marcas de tiras reagentes utilizadas no exame químico de urina. **Jornal Brasileiro de Patologia Médica e Laboratorial**, v. 42, p. 85-93, 2006.

CONNOR, H. Medieval uroscopy and its representation on misericords-
-part 1: Uroscopy. **Medical Clinic**, v.1,p.507-509, 2001.

DELONG, E.R.; DELONG, D.M.; CLARKE-PEARSON, D.L.
Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. **Biometrics**, v. 44, p.837-845, 1988.

DESNOS, E. C. The History of Urology up to the latter half of the Nineteenth Century, In the History of Urology. **Ed. Murphy**, v.1, p. 5-186, 1972.

DEVILLÉ, W. N. et al. The urine dipstick test useful to rule out infections. A meta-analysis of the accuracy. **BMC Urology**, v.4, p. 1-14, 2004

EUROPEN CONFEDERATION OF LABORATORY MEDICINE. European urinalisys guidelines: summary. **Journal of Clinical & Laboratory Investigation**, v. 60, p. 1-96, 2000.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, *et al.* Infecção Urinária Não-Complicada na Mulher: Diagnóstico. **Diretrizes Clínicas na Saúde Complementar**, p. 1-10, 2009.

FLORIAN, M.E. et al. An update on uncomplicated urinary tract infections in women. **Current Opinion in Urology**, v.19, p.368–374, 2009.

FOSTER, R.T. Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women. **Obstetrics & Gynecology Clinics of North America**, v. 35, p. 235–248, 2008.

FOXMAN, B. Epidemiology of Urinary Tract Infections: Incidence, Morbidity, and Economic Costs. **The American Journal of Medicine**, v. 9343, p. 1054-1059, 2002.

FRENCH, L. et al. Urinary Problems in Women. **Care Clinics in Office Practice**, v.36, p. 53–71, 2009.

FRY, C. The physiology of micturition. **Women's Health Medicine**, v. 2, p. 1 -6, 2005.

GIESEN, L.G.M. et al. Predicting acute uncomplicated urinary tract infection in women: a systematic review of the diagnostic accuracy of symptoms and signs. **Family Practice**, v.11, p. 1-14, 2010.

GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. **Cecil: Tratado de Medicina Interna**. In: CRAIG TISHER, C.(Org). *Estrutura e função dos rins*. 23 ed.Rio de Janeiro:Elsevier, 2009. p. 763-771.

GUDER, W.G. et al. From uroscopy to molecular analysis – improving diagnostic information from urine analysis. **Clinical Chemical**, v. 297, p. 1–3, 2000.

H-800- SERIES: Instruções de uso das tiras reagentes. Responsável técnico: Anônimo. [2010]. Bula de tira reagente.

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

HEINTZ, R.; ALTHOF, S. **El sedimento urinario**. 5 ed. Madri: Panamericana, 1994. p.1-144.

HOOTON, T.M. Uncomplicated Urinary Tract Infection. **The New England Journal of Medicine**, v.366, p.1028-1037, 2012.

JEEF, A. et al. Urinalysis: A Comprehensive Review. **American Family Physician**, v. 71, p.1153-1162, 2005.

KAPER, J.B. et al. Pathogenic Escherichia Coli. **Nature Reviews Microbiology**, v. 2, p.123–140, 2004.

KHASRIYA, R. et al. The Inadequacy of Urinary Dipstick and Microscopy as Surrogate Markers of Urinary Tract Infection in Urological Outpatients With Lower Urinary Tract Symptoms Without Acute Frequency and Dysuria. **The Journal of Urology**, v. 183, p.1843-1847, 2010.

KOUBA, E.; WALLEN, E.M.; PRUTHI, R.S. Uroscopy by Hippocrates and Theophilus: Prognosis Versus Diagnosis. **The Journal of Urology**, v. 177, p. 50-52, 2007.

KURUN, E.; YILDIRAK, K.; WEBER, G.W. A classification problem of credit risk rating investigated and solved by optimisation of the ROC curve. **CEJOR**, v. 20, p.:529–557, 2012.

- LALKHEN, A.C.; CLUSKEY, A. Clinical tests: sensitivity and specificity. **Oxford Journals**, v.8, p.221-223, 2008.
- LAMMERS, R.L., et al. Comparison of Test Characteristics of Urine Dipstick and Urinalysis at Various Test Cutoff Points. **Annals of Emergency Medicine**, v.38, p. 505 - 512, 2001
- LANE, D.; TAKHAR, S.S. Management of Urinary Tract Infection and Pyelonephritis. **Emergency Medicine Clinics of North America**, v. 29, p.539-552, 2011.
- LEE, J.B.L. ;NEILD, G.H. Urinary Tract Infection. **Medical.**, v.35, p. 423 - 428, 2007.
- LENS, L. L. Bacteriúria Assintomática. **Associação Catarinense de Medicina**, v. 35, p.1-10,2006.
- LINDSAY, E.; NICOLLE, M.D. Uncomplicated Urinary Tract Infection in Adults Including Uncomplicated Pyelonephritis. **Urologic Clinics of North America**, v. 35, p. 1-12, 2008.
- LORIO, L.; AVAGLIANO, F. Galeno's "De Pulsis et urinis" from the Casinensis Codex. 97. **Journal Nephrology**, v. 17, p. 319-323, 2004.
- LUCCHETTI, G. et al. Infecções do trato urinário: análise da frequência e do perfil de sensibilidade dos agentes causadores de infecções do trato urinário em pacientes com cateterização vesical crônica. **Jornal Brasileiro Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 41, p. 383-9, 2005.
- LYON, M. E. et al. A preliminary evaluation of the interaction between urine specific gravity and leukocyte esterase using Bayer Multistix ® and the Clinitek® 500. **Clinical Biochemistry**, v. 36, p. 579-582, 2003.
- MARTINEZ, E.Z.; LOUZADA, F.N.; PEREIRA, B.B. A Curva ROC para testes diagnósticos. **Cadernos de saúde coletiva**: Rio de Janeiro, 2003.
- MCRACKAN, D.; CARSON, C. Urinary Tract Infection. In: Rello, J. (Org). **Infectious Diseases in Critical Care**. Berlim: Springer, 2007. p. 567 - 580.

MOHSIN, R.; SIDDIQUI, K.M. Recurrent urinary tract infections in females. **Journal of the Pakistan Medical Association**, v.60, p.55-59, 2010.

MORI, R. et al. Diagnostic performance of urine dipstick testing in children with suspected UTI: a systematic review of relationship with age and comparison with microscopy. **Acta Paediatrica**, v.99, p. 581–584, 2009.

MOTTA, V.T.; WAGNER, M.B. **Bioestatística**. Caxias do Sul: EducS, São Paulo: Robe Editorial, 2003.

MUTTER, W.P.; KORZELIUS, C. A. Urine Chemistries. **Hospital Medics Clinics**, v.1, p.338-352, 2012.

QUIGLEY, R. Diagnosis of urinary tract infections in children. **Current opinion in Pediatrics**, v.21, p.194-198, 2009.

PARICK, et al. Understanding and using sensitivity, specificity and predictive values. **Indian Journal of Ophthalmology**, v. 56, p. 45–50,2008.

PIERETTI , B. et al. Diagnosis of Bacteriuria and Leukocyturia by Automated Flow Cytometry Compared with Urine Culture. **Journal of clinical microbiology**, v.48, p. 3990–3996, 2010.

PREUS, H.G. Basic of renal anatomy and physiology. **Clinical Laboratory Medical**, v.13, p. 1-11, 1993.

SEMENIUK, H.; CHURCH, D. Evaluation of the leukocyte esterase and nitrite urine dipstick screening tests for detection of bacteriuria in women with suspected uncomplicated urinary tract infections. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 37, p.3051-3052, 1999.

STASKIN , D. et al: Initial assessment of urinary and faecal incontinence in adult male and female patients. In: 4th International Consultation on Incontinence. Edited by P Abrams, L Cardozo, S Khoury et al. United Kingdom: **Health Publications Ltd**, p.331, 2009.

STAMM, A.M.N.F. **Infecção do Trato Urinário: aspectos práticos nos diagnósticos e tratamento**. Florianópolis: Editora da UFSC, 2003. p. 1-74.

STAMM, W.E.; NORRBY, S.R. Urinary Tract Infections: Disease Panorama and Challenges. **The Journal of Infectious Diseases**, v.183, p.1-4, 2001.

STEGGALL, M.J. Urine samples and urinalysis. **Nursing Standard**, v.22, p.14-16, 2007.

STRASINGER, S. K.; DI LORENZO, M.S. **Urinalysis and Body Fluids**. 5. ed. Philadelphia: F.A. Davis Company, 2008.

SULTANA, R.V. et al. Dipstick Urinalysis and the Accuracy of the Clinical Diagnosis of Urine Tract Infection. **The Journal of Emergency Medicine**, v.20, p. 13-19, 2001.

THUO, N. et al. The prognostic value of dipstick urinalysis in children admitted to hospital with severe malnutrition. **Archives of Disease in Childhood**, v. 95, p. 422–426, 2010.

TSENG C.C. et al. Roles of host and bacterial virulence factors in the development of upper urinary tract infection caused by *Escherichia coli*. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 4, p.744-752, 2002.

VIJ,R.; NATARAJ, S.; PEIXOTO, A. J. Diagnostic Utility of Urinalysis in Detecting Urinary Tract Infection in Hemodialysis Patients. **Nephron Clinical Practice**, v. 113, p. 281–285, 2009.

VOSWINCKEL, P. From uroscopy to urinalysis. **Clinica Chimica Acta** , v. 297, p. 5–16, 2000.

WILES, J.T. Origins and Virulence Mechanisms of Uropathogenic *Escherichia coli*.. **Experimental and Molecular Pathology**, v. 85(1), p. 11–19, 2008.

WILLIAMS, G. et al. Absolute and relative accuracy of rapidly urine tests for urinary tract infection in children: a meta-analysis. **Lancet Infectious Diseases**, v.10, p.240 – 250, 2010.

WIWANITKIT, V.; UDOMSANTISUK, N.;
BOONCHALERMVICHIAN, C. Diagnostic value and cost utility analysis for urine Gram stain and urine microscopic examination as

screening tests for urinary tract infection. **Urological Research**, v. 33, p. 220–222, 2005.

WHITE, W.I. A new look at the role of urinalysis in the history of diagnostic medicine. **Clinical Chemistry**, v.37, p.119-125, 1991.

WHITING, P. et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of tests for the diagnosis and investigation of urinary tract infection in children: a systematic review and economic model. *International Journal of Technology*, v.10, p.20-36, 2006.

APÊNDICE A – CARTA DE ESCLARECIMENTO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÉUTICAS
CURSO DE PÓS GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

CARTA DE ESCLARECIMENTO

A pesquisa **“Avaliação do Valor Diagnóstico do Exame de Urina na Detecção Laboratorial de Infecções do Trato Urinário”**, está sendo realizada junto à Universidade Federal de Santa Catarina, como um projeto de Pós Graduação no curso de Farmácia, e conta com a aprovação da Universidade, bem como do Comitê de Ética para pesquisa com Seres Humanos e da direção do Hospital Universitário Ernani Polidoro de São Thiago – HU.

Tal pesquisa tem por objetivo determinar a acurácia diagnóstica do exame de urina frente à cultura bacteriana para as infecções do trato urinário nos pacientes do Hospital Universitário Ernani Polidoro de São Thiago – HU. Este estudo dar-se-á através da análise dos componentes presentes na urina e para isto será necessário coletar amostras de urina dos pacientes do Hospital Universitário Ernani Polidoro de São Thiago – HU aos quais possuam uma requisição médica de exame de urina associado à cultura bacteriana.

As infecções do trato urinário (ITUs) são manifestações frequentes na população sendo que a maioria delas são descomplicadas como a cistite aguda e ou pielonefrite nas quais apresentam dores na região urogenital, aumento da frequência urinária, febre e dor nas costas como principais sintomas.

O diagnóstico e tratamento para esse tipo de infecção é relativamente demorado, para isto, este estudo busca alternativas rápidas e seguras para empregar na triagem das infecções urinárias que identifiquem os casos negativos e alertem quando houver suspeita de

infecção. Assim, o paciente terá a vantagem de dispor de uma resposta mais rápida frente à sua patologia e se houver necessidade ser tratado mais rapidamente e com maior segurança.

A participação nesta pesquisa não oferece riscos ao paciente, visto que o procedimento de coleta não se mostra invasivo e são idênticos aos realizados rotineiramente.

Quaisquer dúvidas e informações podem ser esclarecidas e/ou fornecidas por membros da equipe de pesquisadores.

Agradecemos a atenção e a colaboração com a pesquisa.

Prof. Arício Treitinger
Pesquisador Responsável

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, após ser esclarecido sobre a pesquisa “**Avaliação da Acurácia Diagnóstica do Exame de Urina na Detecção Laboratorial de Infecções do Trato Urinário**”, que será realizada junto à Universidade Federal de Santa Catarina, aceitei espontaneamente participar desta pesquisa. Da mesma forma, concordo em dispor de uma amostra de urina a ser coletada por mim mesmo nas dependências do Hospital Universitário Ernani Polidoro de São Thiago – HU a fim de que sejam realizados testes laboratoriais para a pesquisa dos componentes urinários, aos quais serão analisados no Laboratório de Análises Clínicas deste mesmo hospital. Estou ciente de que este procedimento não trará maiores riscos e também de que esta pesquisa será feita sem fins lucrativos para mim e para os pesquisadores, e que ele é confidencial, não sendo o meu nome revelado em qualquer processo do estudo. Concordo, portanto, com a publicação dos resultados obtidos na pesquisa, preservadas estas condições. Estou ciente da importância da mesma e de que os resultados dos exames realizados serão entregues a mim e devidamente esclarecidos, bem como quaisquer outras dúvidas que surgirem, caso se façam necessárias.

Florianópolis, ___/___/___

Nome completo do(a) paciente: _____

Data de nascimento do (a) paciente: ___/___/___

Nome completo da mãe: _____

RG: _____ CPF: _____

Rua: _____ n° _____

Complemento: _____

Bairro: _____

Cep: _____

Cidade: _____

UF: _____

—
Telefone(s) para contato: _____

Assinatura

ANEXO A - APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS DO UFSC, SOB NÚMERO DE REGISTRO 2192/2011



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos

CERTIFICADO N° 2192

O Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão da Universidade Federal de Santa Catarina, instituído pela PORTARIA N.º0584/GR.99 de 04 de novembro de 1999, com base nas normas para a constituição e funcionamento do CEPSH, considerando o contido no Regimento Interno do CEPSH, **CERTIFICA** que os procedimentos que envolvem seres humanos no projeto de pesquisa abaixo especificado estão de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP.

APROVADO

PROCESSO: 2192

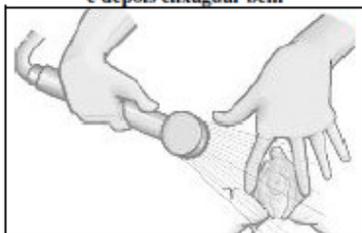
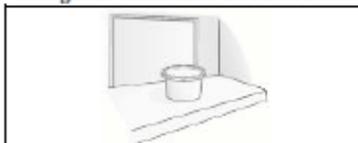
FR: 448069

TÍTULO: Avaliação da Acurácia Diagnóstica do Exame de Urina na Detecção Laboratorial de Infecções do Trato Urinário

AUTOR: ARICIO TREITINGER, Tamirys Schulz

FLORIANÓPOLIS, 13 de Dezembro de 2011.

Coordenador do CEPSH/UFSC

APÊNDICE C – GUIAS PARA COLETA FEMININA E MASCULINA**ORIENTAÇÃO PARA COLETA DE URINA
(SEXO FEMININO)****1) Lavar as mãos****5) Assentar no vaso, afastar os lábios vaginais e mantê-los afastados****2) Abrir o frasco sem tocar a parte interna****6) Desprezar a primeira parte do jato urinário****3) Lavar a região vaginal com água e depois enxaguar bem****7) Colher o segundo jato até, aproximadamente, metade do frasco****4) Secar a região vaginal, da frente para trás, com toalha de papel****8) Desprezar, no vaso, o restante do jato da micção****9) Colhida a amostra, fechar o frasco e entregar ao funcionário do Laboratório**

Fonte: Adaptado de European Confederation of Laboratory Medicine (2000).

ORIENTAÇÃO PARA COLETA DE URINA (SEXO MASCULINO)

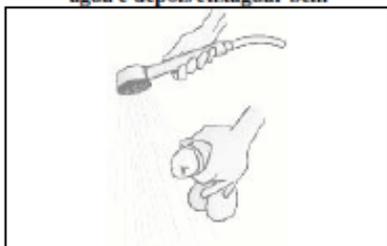
1) Lavar as mãos



2) Abrir o frasco sem tocar a parte interna



3) Retrair o prepúcio para expor a glândula peniana e lavar com água e depois enxaguar bem



4) Secar a glândula com toalha de papel



5) Manter o prepúcio retraído



6) Desprezar a primeira parte do jato urinário



7) Colher o segundo jato até, aproximadamente, metade do frasco



8) Desprezar no vaso o restante do jato da micção



9) Colhida a amostra, fechar o frasco e entregar ao funcionário do Laboratório

