

Centro Universitário de Patos - UNIFIP
 Curso de Medicina
 v. 4, n. 4, out/dez 2019, p. 1267-1279.
 ISSN: 2448-1394



PRINCIPAIS ANTIBACTERIANOS UTILIZADOS EM INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO E SEUS POSSÍVEIS RISCOS DURANTE A GESTAÇÃO: UMA REVISÃO

MAIN ANTIBACTERIALS USED IN URINARY TRACT INFECTIONS AND THEIR POSSIBLE RISKS DURING MANAGEMENT: A REVIEW

Andreia Mayara Duarte Silveira Barbalho
 Universidade Federal de Campina Grande– UFCG– Cuité – Paraíba - Brasil
andreiaduartesilveira@hotmail.com

Francisco Patricio de Andrade Júnior
 Universidade Federal da Paraíba– UFPB– João Pessoa – Paraíba - Brasil
juniorfarmacia.ufcg@outlook.com

Élida Kaline Melo de Souza
 Universidade Federal de Campina Grande – UFCG– Cuité – Paraíba - Brasil
elidasouza@hotmail.com

Igara Oliveira Lima
 Universidade Federal de Campina Grande –UFCG– Cuité – Paraíba - Brasil
igalima@gmail.com

Andrezza Duarte Farias
 Universidade Federal de Campina Grande –UFCG– Cuité – Paraíba - Brasil
andrezzadfarias@gmail.com

Júlia Beatriz Pereira de Souza
 Universidade Federal de Campina Grande –UFCG– Cuité – Paraíba - Brasil
juliabtriz@gmail.com

RESUMO

Objetivo: O presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão da literatura sobre os principais fármacos utilizados para o tratamento de ITU e os possíveis riscos que podem apresentar quando utilizados no período gestacional.

Métodos: Tratou-se de uma revisão de literatura do tipo integrativa, em que houve a utilização de artigos publicados entre os anos de 2008 a 2018 e que se encontrassem nas bases de dados Periódicos Capes, Scielo, Lilacs, PubMed/MedLine e Science Direct.

Resultados: Os principais fármacos utilizados para o tratamento de ITU são: Ampicilina, Cefalexina, Cefuroxima, Ceftriaxona, Cloranfenicol, Eritromicina, Nitrofurantoína, Sulfametoxazol-trimetoprim, Fosfomicina, Norfloxacin, Tetraciclina, Ciprofloxacina, Levofloxacina e Vancomicina. Dentre os 14 antibacterianos investigados, observou-se que 50% do arsenal terapêutico é composto por fármacos da categoria de risco B, seguido de fármacos da categoria C (42,9%) e D (7,1%), respectivamente.

Conclusões: As tetraciclina, foram consideradas as mais danosas, por ser comprovado seu potencial teratogênico. Contudo, a segurança de antibacterianos utilizados em

gestantes não é bem estabelecida, havendo a necessidade de mais estudos randomizados.

Palavras-Chave: Antibacterianos. Doenças Urogenitais Femininas e Complicações na Gravidez. Farmacologia.

ABSTRACT

Objective: The present study aimed to review the literature on the main drugs used for the treatment of UTI and the possible risks that may present when used during the gestational period.

Methods: It was a literature review of the integrative type, in which the articles were published between the years 2008 to 2018 and found in the Capes, Scielo, Lilacs, PubMed / MedLine and Science Direct journals.

Results: The main drugs used to treat UTI are: Ampicillin, Cephalexin, Cefuroxime, Ceftriaxone, Chloramphenicol, Erythromycin, Nitrofurantoin, Sulfamethoxazole-trimethoprim, Fosfomicin, Norfloxacin, Tetracyclines, Ciprofloxacin, Levofloxacin and Vancomycin. Among the 14 antibacterials investigated, it was observed that 50% of the therapeutic arsenal is composed of drugs of risk category B, followed by drugs of category C (42.9%) and D (7.1%), respectively.

Conclusions: Tetracyclines were considered the most harmful because their teratogenic potential was proven. However, the safety of antibacterials used in pregnant women is not well established and there is a need for more randomized studies.

Keywords: Antibacterial, Female Urogenital Diseases and Pregnancy Complications, Pharmacology.

1. Introdução

O sistema urinário é composto por uretra, bexiga, ureteres e rins, quando há a invasão de bactérias nestes órgãos pode ocasionar o desenvolvimento das infecções do trato urinário (ITU), que atingem indivíduos de ambos os sexos e de todas as faixas etárias.¹

Estas infecções podem acometer o trato urinário inferior e superior, sendo classificadas em: BA (bacteriúria assintomática), uretrite (uretra), cistite (bexiga) e pielonefrite (rim).^{1,2}

Em relação à carga bacteriana, é necessário que o indivíduo tenha valores de crescimento bacteriano de no mínimo 105 unidades formadoras de colônia (UFC) por mL para confirmar o diagnóstico.²

Na gestação, a infecção urinária é de grande importância em função de sua elevada incidência neste período da vida da mulher, tanto por fatores emocionais quanto físicos, fisiológicos e hormonais. Além disso, estima-se que entre 5% a 15% das grávidas desenvolvam esse tipo de processo infeccioso durante o período gestacional.^{3,4}

As principais bactérias responsáveis pelo desenvolvimento da infecção urinária são: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Proteus mirabilis* e *Enterobacter* sp. Além disso, pode ainda haver o surgimento desse tipo de infecção por meio fungos, destacando-se a espécie *Candida albicans*.⁵⁻⁷

Contudo, *E. coli* tem sido considerada o principal patógeno responsável pelo desenvolvimento de ITU em pacientes grávidas e não-grávidas, estando presente em

80% a 90% dos acometidos, sendo espécies do gênero *Proteus* responsáveis por cerca 30% dos casos restantes.^{5,8}

A maior prevalência de *E. coli* nas infecções urinárias pode estar associada a sua presença comumente observada em fezes e ao contato desses excrementos com a uretra, considerando que a anatomia masculina apresenta de 15 a 20 cm de distância entre o ânus e a uretra e a mulher apenas 4 a 5 cm, facilitando a contaminação por patógenos. Além disso, esse tipo de bactéria possui fatores de virulência como adesinas e produção de elementos tóxicos que lesam as células uroteliais e permitem a instalação da infecção.⁹

Para o tratamento de infecção urinária é imprescindível o uso de antibacterianos. Contudo, durante o período gestacional a utilização desse tipo de fármaco torna-se restrito, devido sua capacidade de atravessar a placenta, o que pode ocasionar, dependendo do medicamento e do trimestre, riscos de aborto, má formação ou outras complicações.⁷

Assim, a escolha do antibacteriano deverá considerar, além da eficácia do fármaco frente ao agente da infecção materna, também a segurança para o feto em desenvolvimento.

Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão da literatura sobre os principais fármacos utilizados para o tratamento de ITU e os possíveis riscos que podem apresentar quando utilizados no período gestacional.

2. Metodologia

2.1 Delineamento do estudo

Tratou-se de uma revisão integrativa da literatura, que segundo Benefield¹⁰ inclui a análise de pesquisas relevantes que dão suporte para a tomada de decisão e a melhoria da prática clínica, possibilitando a síntese do estado do conhecimento de um determinado assunto, além de apontar lacunas do conhecimento que precisam ser preenchidas com a realização de novos estudos. Este método de pesquisa permite a síntese de múltiplos estudos publicados de maneira sistemática e ordenada, possibilitando conclusões gerais a respeito de uma particular área de estudo¹¹.

2.2 Fontes de informação

Foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados Periódicos CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), Scielo (*Scientific*

Eletronic Library Online), Lilacs (Centro América Latina e Caribe em Ciências da Saúde), *Science Direct* e PubMed/MEDLINE.

2.3 Critérios de busca

Para a busca dos artigos foram utilizados, em diferentes combinações, os seguintes descritores e palavras-chave: "infecção do trato urinário", "gestação", "antibioticoterapia", "uropatógenos", "*urinary tract infection*", "*gestation*", "*antibiotic therapy*" e "*uropathogens*".

2.4 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, artigos originais, revisões, consensos e diretrizes publicados entre os anos de 2008 a 2018 e que tratassem sobre os fármacos utilizados na infecção urinária e seus possíveis risco em detrimento do uso durante a gestação. Foram excluídos artigos que foram publicados fora do tempo cronológico delimitado e que não tratassem da temática abordada, assim como, não foram admitidas a inclusão de informações advindas de trabalhos de conclusão de curso, monografias, dissertações e teses.

3. Revisão de literatura

Os antimicrobianos mais utilizados para o tratamento das ITU são Ampicilina, Cefalexina, Cefuroxim, Ceftriaxona, Cloranfenicol, Eritromicina, Nitrofurantoína, Sulfametoxazol-trimetoprim, Fosfomicina, Norfloxacin, Trataciclinas, Ciprofloxacina, Levofloxacina e Vancomicina.^{2,7,12}

Ampicilina

A ampicilina, pertencente à classe das penicilinas, apresenta ação bactericida e não causa danos ao organismo materno ou ao feto, estando classificada quanto ao risco na categoria B.¹³

Ainda que seja considerado seguro o uso da ampicilina em gestantes, os β -lactâmicos podem ter até 50% de sua concentração plasmática diminuída em decorrência a alterações farmacocinéticas ocorridas durante este período.^{2,14} Além disso, diversos estudos apontam a ampicilina como antimicrobiano de baixa sensibilidade frente a microrganismos Gram-negativos (p. ex.: *E. coli*), e conseqüentemente elevadas taxas de resistência.^{15, 16}

Devido à resistência bacteriana, durante o uso da ampicilina no tratamento de ITUs, pode-se fazer necessário a troca de esquema terapêutico.¹⁷ Dessa maneira, a ampicilina, no passado, era amplamente utilizada para o tratamento de pielonefrite e bacteriúria assintomática em gestantes, tendo seu uso inviabilizado em tempos atuais.^{7,18} Com isso, a monoterapia utilizando ampicilina caiu em desuso, podendo então ser usada em associação com a gentamicina ou sulbactam, por exemplo, a fim de se diminuir as taxas de resistência.^{2,19}

Cefalexina

As cefalosporinas, principalmente as de primeira geração (cefalexina), têm sido utilizadas como antibióticos de primeira escolha no tratamento das ITU, sendo a cefalexina o fármaco indicado para o tratamento de bacteriúria assintomática e cistite aguda.^{6,20}

Além disso, a cefalexina é a cefalosporina oral mais utilizada durante a gravidez, devido seu baixo risco (categoria B), menos efeitos secundários e a ausência de toxicidade aparente em fluidos fetais.²¹

Entretanto, observa-se uma grande quantidade de fenômenos de resistência, superior a 40% para ITU atualmente, o que faz com que o seu uso nem sempre seja eficiente.^{7,12}

Cefuroxima

Cefuroxima é uma cefalosporina, e para tanto, é considerada de uso seguro durante a gravidez, sendo enquadrada na categoria B.²² Uma outra vantagem, em relação a uso desse fármaco é que o mesmo apresenta bom nível de sensibilidade a diversos uropatógenos, incluindo *E. Coli*.²³

A cefuroxima pode ser utilizada em doses de até 250 mg a cada oito horas para o tratamento de ITU na gravidez, contudo observa-se que durante o período gestacional tem-se o aumento da filtração glomerular acelerando portanto o processo de eliminação de alguns medicamentos, incluindo a cefuroxima, ampicilina e cefalozina, ocasionando em possível situação subterapêutica,^{7,24} devendo portanto haver uma atenção especial para o uso desse fármaco em grávidas.

Ceftriaxona

A ceftriaxona trata-se de uma cefalosporina comumente utilizada e de baixo risco fetal (categoria B), sendo amplamente empregada em tratamentos empíricos.²⁴

Além disso, ceftriaxona é um fármaco utilizado, juntamente com cefuroxima em casos graves de cistite hemorrágica durante o período gestacional, devendo neste caso ser utilizada, via endovenosa, uma dose de 1g/dia juntamente com comprimidos de 750 mg de cefuroxima, a cada oito horas. ⁷

Contudo, esse fármaco não deve ser utilizado no dia do parto, uma vez que, pode ocasionar em hiperbilirrubinemia em recém-nascidos. ²⁵

Nitrofurantoína

A nitrofurantoína é considerada um fármaco excelente frente a resistência bacteriana, sendo utilizada em ITU não complicadas. Contudo, o seu uso vem sendo associado a defeitos congênitos em detrimento da anemia hemolítica tanto na grávida quanto no concepto durante o terceiro trimestre de gestação, porém é considerada interessante no tratamento de *E. coli* e *K. Pneumoniae*. ^{7,23,25,26}

Cloranfenicol

O cloranfenicol não é recomendado durante a gravidez, uma vez que o concepto não é capaz de metabolizar este fármaco, causando elevação de sua concentração sérica podendo ocasionar em aplasia medular e/ou síndrome cinzenta, e possível óbito. ^{12,27}

Eritromicina

A eritromicina é um fármaco pertencente a classe dos macrolídeos, de uso tópico ou oral, que é utilizada no tratamento de gonorreia, clamídia, infecções respiratórias e associadas a bactérias Gram-positivas. ²⁸

Em um estudo realizado na Noruega com 180.120 mulheres durante os anos de 2004 a 2007, investigaram a relação entre má formação cardiovascular e o uso de macrolídeos, incluindo a eritromicina. Contudo, não foi evidenciada nenhum tipo de associação estatística entre a má formação congênita e o uso desse fármaco. Mesmo tal achado não sendo conclusivo, indica que há necessidade de novos estudos e de que até o momento a eritromicina parece apresentar baixo risco durante o período gestacional equivalente ao primeiro trimestre. ²⁹

Contudo, estudo realizado na Suécia demonstrou que o uso da eritromicina após o primeiro trimestre de gravidez pode aumentar significativamente o risco de malformações cardiovasculares. ³⁰ Dessa forma, é interessante que o uso desse fármaco seja evitado; caso haja a necessidade de uso, o mesmo deve ser feito mediante a falta de outras alternativas terapêuticas e de preferência, no início da gestação.

Sulfametoxazol-trimetoprim

As sulfonamidas são fármacos que têm demonstrado segurança, exceto nos últimos dias antes do parto, enquanto que o trimetoprim atua como um antagonista do ácido fólico, devendo ser evitado durante o primeiro trimestre de gestação. Dessa forma, observou-se que no uso desses fármacos torna-se interessante a suplementação com ácido fólico, o que demonstrou uma diminuição do surgimento de defeitos cardiovasculares.^{15,31}

Contudo, o uso de sulfametoxazol-trimetoprim no último trimestre de gestação tem sido associado ao surgimento de kernicterus e hemólise no recém-nascido.³¹ Além disso, os fenômenos de resistência evidenciados de diversos uropatógenos, têm causando a diminuição do seu uso.³²

Fosfomicina

A fosfomicina, assim como cefuroxima é aconselhada para o uso em ITU baixas não complicadas, sendo utilizada principalmente para o tratamento de cistite aguda em grávidas e considerada eficaz e segura para o tratamento de ITU assintomática.^{2,15,20}

Demonstrou-se que o uso desse fármaco, em uma única dose, tem se apresentado seguro para grávidas no tratamento de bacteriúria, com menor reinfeção, efeitos adversos e menos interações medicamentosas.^{31,32}

Além disso, fosfomicina vem sendo aplicada até mesmo no tratamento de Enterobacteriaceas produtoras de ESBL (β -lactamases de espectro estendido) inclusive *E. coli*, sendo portanto uma alternativa para se evitar o uso de antibacterianos mais potentes, entretanto fenômenos de resistência já vêm restringindo a eficácia desse fármaco, o que poderá comprometer o seu uso nos próximos anos.^{2,32}

Tetraciclina

As tetraciclina se enquadram na categoria D e estão associadas a teratogenicidade e hepatotoxicidade materna. Esses fármacos possuem a capacidade de penetração de acordo com seu grau de solubilidade (minociclina > doxiciclina > tetraciclina). No caso do uso após o segundo trimestre de gestação, pode haver a fixação do fármaco ao cálcio de ossos e dentes havendo descoloração permanente. Além disso, seu uso é contraindicado após a quinta semana de gestação.^{12,33}

Norfloxacin

É um fármaco pertence a classe das fluoroquinolonas e tem sido amplamente utilizado para o tratamento de infecções do trato urinário, entretanto sua segurança em grávidas ainda não foi bem estabelecido, se classificando na categoria C.³⁴

Acredita-se que o uso desse fármaco pode ser seguro no primeiro trimestre de gravidez, entretanto não se recomenda devido a embriotoxicidade e mal formações evidenciados em modelos animais. Assim, o mais adequado é preferir fazer o uso de outros fármacos, devendo-se optar por este medicamentos quando não houver outra alternativa terapêutica.³³

Ciprofloxacino e Levofloxacino

As quinolonas ciprofloxacina e levofloxacina são indicas para o tratamento de pielonefrite. Entretanto no período da gravidez o seu uso não é aconselhável, uma vez que, acredita-se serem responsáveis por causar artropatias e teratogenicidade. Entretanto, um estudo de revisão sistemática com a aplicação de metanálise, ao analisar a associação entre o primeiro trimestre de gravidez e mal formações, não observou-se associação estatisticamente significativa, o que indica a necessidade de mais estudos acerca dessa temática para de fato confirmar o potencial teratogênico desses fármacos.^{22,35,36}

Vancomicina

A vancomicina é um glicopeptídeo classificado na categoria B para grávidas, sendo amplamente utilizado para o tratamento de infecções graves relacionadas a bactérias Gram-positivas, especialmente no segundo e terceiro trimestres de gravidez. Além disso, a vancomicina ou meropeném, em grávidas, têm sido utilizados empiricamente, no caso de falência renal advinda de septicemia ou choque.^{33,37}

Acredita-se que o uso de vancomicina durante a gravidez é seguro uma vez que não tem sido observado nenhum fenômeno de má formação, nefrotoxicidade ou ototoxicidade em nenhum conceito na qual as mães necessitaram fazer uso.³³

Classificação dos fármacos

Durante a gestação, os vasos sanguíneos da mãe encontram-se interconectados ao feto fazendo com que seja possível que diversas substâncias, inclusive fármacos, possam atravessar a placenta e causar algum dano ao conceito. Dessa forma, os

fármacos utilizados por grávidas são classificados, de acordo com o risco e levando em consideração principalmente o primeiro trimestre de gravidez, em categorias A, B, C, D e X.^{21,38}

A categoria A trata de medicamentos e substâncias que não tem demonstrando risco ao feto durante o primeiro trimestre; danos ao feto são remotos. A categoria B, por sua vez, engloba fármacos que exigem cautela, uma vez que, basicamente não oferecem riscos ao feto de estudos realizados em modelos animais, mas não tem-se estudos controlados em seres humanos que comprovem sua segurança. Além disso, substâncias que mostrem efeitos adversos em fetos de animais, mas não em seres humanos são classificados como B. Na categoria C estão os fármacos que apresentam risco, uma vez que estudos em modelos animais apresentam evidências de embriotoxicidade ou teratogênese, entretanto não há estudos controlados em animais ou humanos em quantidade suficientes. A categoria D engloba fármacos de alto risco já que há evidências de potencial tóxico ou de má formação em fetos humanos. Dessa forma, seu uso só é feito no momento em que os benefícios terapêuticos superam o risco, enquanto que na categoria X reúne fármacos que possuem comprovada alterações fetais e risco de vida em fetos de animais, humanos ou ambos, de forma que o risco supera o benefício.³⁸

Abaixo é possível observar em qual categoria cada um dos fármacos utilizados para o tratamento de ITU estão classificados.

Quadro 1 - Resumo das indicações e restrição de uso de antibacterianos para o tratamento de ITUs na gestação.

Fármacos	Advertência	Risco	Referência
Ampicilina	Altos índices de resistência da <i>E. coli</i> .	B	Melo; Duarte; Soares ³⁸
Cefalexina e Cefuroxima	Ausência de estudos adequados com gestantes	B	Pereira <i>et al.</i> ⁶ ; Melo; Duarte; Soares ³⁸
Ceftriaxona	Evitar no dia anterior ao parto - possibilidade de deslocamento da bilirrubina e subsequente kernicterus	B	Melo; Duarte; Soares ³⁸
Cloranfenicol (estearato)	"Síndrome cinzenta" no recém-nascido	C	Melo; Duarte; Soares ³⁸
Eritromicina	Hepatotóxica na forma estolato; Escassa atividade bactérias gram-negativas.	B	Melo; Duarte; Soares ³⁸
Fosfomicina	Mais ativa em gram-positivos	B	Melo; Duarte; Soares ³⁸
Nitrofurantoína	Hemólise neonatal	B	Duarte <i>et al.</i> ⁷ ; Melo; Duarte; Soares ³⁸
Norfloxacina	Risco de artropatia nos recém-nascidos; Inativas contra <i>Enterococcus</i> e anaeróbios	C	Baumgarten <i>et al.</i> ² ; Melo; Duarte; Soares ³⁸

Fármacos	Advertência	Risco	Referência
Sulfametoxazol-trimetoprim	Sulfonamidas causam <i>kernicterus</i> ; Trimetoprim - possibilidade de teratogenicidade.	C	Figueiredo; Gomes; Campos ³¹
Tetraciclina	Ligação intensa a ossos e dentes em desenvolvimento; Efeitos teratogênicos.	D	Melo; Duarte; Soares ³⁸
Vancomicina	Atravessa a barreira placentária; Pode associar-se a algum risco de ototoxicidade e nefrotoxicidade	C	Melo; Duarte; Soares ³⁸

Fonte: Dados da pesquisa (2019).

Dentre os 14 fármacos que podem ser utilizados para o tratamento de ITU, observou-se que 50% do arsenal terapêutico é composto por fármacos da categoria B, seguido de fármacos da categoria C (42,9%) e D (7,1%), respectivamente.

Tal achado torna-se interessante, uma vez que se demonstra que parte significativa dos fármacos não apresentam risco ou apresentam baixo risco para o uso durante a gravidez. Contudo, parte dos fármacos encontram-se contraindicados ou devem ser utilizados com maior atenção durante o primeiro trimestre de gestação.

Dessa forma, torna-se importante que neste momento haja a participação ativa do profissional farmacêutico durante a dispensação, de fármacos antimicrobianos, a mulheres que encontram-se em idade fértil, aconselhando, por exemplo, a utilização de métodos barreira durante o uso da farmacoterapia ou ainda questionando se há possibilidade de que a mesma encontrar-se gestante explicando-se, em seguida, os possíveis riscos a gestação advindos do uso de antibacterianos.

Em relação aos fármacos de categoria D, somente as tetraciclinas foram enquadradas nesse tipo. Entretanto, mesmo o seu uso apresentando riscos, o mesmo só deve ocorrer em situações em que realmente seja necessário, ou seja, quando os benefícios sobrepõem os riscos. Ademais, é importante ressaltar que as tetraciclinas estão entrando em desuso para o tratamento de ITU, uma vez que, grande resistência vem sendo evidenciada^{38,39} e pelo fato de que no caso da gestação, existem diversas outras opções de fármacos que apresentam-se mais eficazes e seguros para o uso durante esse período.

4. Conclusões

Parte significativa dos fármacos empregados para o tratamento de infecções do trato urinário, podem ser utilizados durante o período gestacional, com poucas restrições.

As tetraciclina têm se apresentado como a opção terapêutica menos interessante, devido a sua capacidade teratogênica e aos fenômenos de resistência.

Por fim, torna-se necessário enfatizar que as informações descritas nesta pesquisa ainda são inconsistentes, uma vez que, nota-se grave escassez de estudos randomizados que abordem o uso de antimicrobianos durante diferentes trimestres de gestação.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Blog da Saúde. Infecção do Trato Urinário. 2015. Disponível em: < <http://www.blog.saude.gov.br/index.php/geral/35216-infeccao-do-trato-urinario>>. Acesso em: 20 fev. 2019.
2. Baumgarten MCS, Silva VG, Mastalir FP, Klaus F, D'azevedo PA. Infecção urinária na gestação: uma revisão da literatura. *Cient. Ciênc. Biol. Saúde*. 2011; 13: 333-42.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Blog da Saúde. Infecção urinária e gestação. 2013. Disponível em: < http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/ACS/infeccao_urinaria.pdf>. Acesso em: 20 fev. 2019.
4. Feitosa DCA, Silva MG, Parada CMGL. Acurácia do exame de urina simples para diagnóstico de infecções do trato urinário em gestantes de baixo risco. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2009; 17.
5. Tavares VB, Medeiros CS. Infecção do trato urinário na gravidez: uma revisão de literatura. *Ciências Biológicas e da Saúde*. 2016; 2: 67-74.
6. Pereira AC, Bordignon JC. Infecção Urinária em Gestantes: Perfil de sensibilidade dos agentes etiológicos de gestantes atendidas pelo SUS na cidade de Palmas- PR. *Rev. Bras. Anal. Clin*. 2011; 43: 96-99.
7. Duarte G, Marcolin AC, Quintana SM, Cavalli RC. Infecção urinária na gravidez. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet*. 2008; 30: 93-100.
8. Silva JMP, Vasconcelos MMA, Dias CS, Vasconcelos MA, Mendonça ACQ, Froes B, Oliveira EA. Aspectos atuais no diagnóstico e abordagem da infecção do trato urinário. *Rev. Med. Minas Gerais*. 2014; 24: 20-30.
9. Coura FM, Lage AP, Heinemann MB. Patotipos de *Escherichia coli* causadoras de diarreia em bezerros: uma atualização. *Pesq. Vet. Bras*. 2014; 34: 811-818.
10. Benefield LE. Implementing evidence-based practice in home care. *Home Healt. Nurs*. 2003; 21: 804-11.
11. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem . *Texto Contexto Enferm*. 2008; 17: 758-764.
12. Shamy T, Tamizian O. Principales of prescribing in pregnancy. *Obstet. Gynaecol. Reprod. Med*. 2018; 28: 136-140.

13. Vasconcelos RG, Vasconcelos MG, Mafra RP, Queiroz LMG, Barboza CAG. Atendimento odontológico a pacientes gestantes: como proceder com segurança. *Rev. Bras. Odontol.* 2012; 69: 120-4.
14. Pagnonceli J, Colacite J. Infecção urinária em gestantes: revisão de literatura. *UNINGÁ Review.* 2016; 26: 26-30.
15. Gomes I, Metello J, Freitas B, Diogo J. Infecções urinárias na gravidez. *Acta Obstet. Ginecol. Port.* 2017; 11: 248-254.
16. Oliveira RA, Ribeiro EA, Gomes MC, Coelho DD, Tomich GM. Perfil de suscetibilidade de uropatógenos em gestantes atendidas em um hospital no sudeste do Pará, Brasil. *Rev. Pan-Amaz. Saúde.* 2016; 7: 43-50.
17. Hein S, Bortoli CFC, Massafera GL. Fatores relacionados à infecção de trato urinário na gestação: revisão integrativa. *J. Nurs. Health.* 2016; 1: 83-91.
18. Calegari SS, Konopka CK, Balestrin B, Hoffman MS, Souza FS, Resener EV. Resultados de dois esquemas de tratamento da pielonefrite durante a gravidez e correlação com o desfecho da gestação. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2012; 34: 369-75.
19. Barreto IF, Ito CAS, Bittencourt JIM, Bail L. Perfil de sensibilidade de bactérias isoladas em urocultura de pacientes atendidos em um hospital localizado no estado do Paraná. *Cad. Esc. Saúde.* 2017;17: 52-60.
20. Sampaio MM, Cunha AC, Magarinho R. Urinary tract infection in pregnancy. *Acta Obstet. Ginecol. Port.* 2008; 2: 84-88, 2008.
21. Nascimento AM, Gonçalves RE, Medeiros RM, Lisboa HC. Avaliação do uso de medicamentos por gestantes em unidades básicas de saúde de rondonópolis, Mato Grosso. *Rev. Eletrônica Gestão Saúde.* 2016; 7: 96-112.
22. Glaser AP; Schaeffer AJ. Urinary Tract Infection and Bacteriuria in Pregnancy. *Urol. Clin. North Am.* 2015; 42: 547-560.
23. Yanase LE. Padrão da microbiota em uroculturas das gestantes do hospital Santo Antônio de Blumenau e os Padrões de Sensibilidade aos antimicrobianos. *Arq. Catarin. Med.* 2018; 47: 73-79.
24. Ayad M; Costantine MM. Epidemiology of medications use in pregnancy. *Semin. Perinatol.* 2015;39: 508-511.
25. Leeper C; Lutzkanin A. Infections during pregnancy. *Prim. Care.* 2018; 45: 567-586.
26. Macrodantina: cápsulas. Responsável técnico Alexandre Abreu Villar. Jacarepaguá: Hypermarchas, 2015. Bula de remédio.
27. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Uso de antimicrobianos em populações especiais. 2008. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/servicosade/controle/rede_rm/cursos/atm_racional/modulo4/principais_gravidez6.htm>. Acesso em: fev. 2019.

28. César A, Azevedo F, Mota A. Gravidez, aleitamento e fármacos em dermatologia: tratamento tópico. *Rev. SPDV*. 2017; 75: 19-26.
29. Romoren M, Lindbaek M, Nordeng H. Pregnancy outcome after gestational exposure to erythromycin – a population-based register study from Norway. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2012; 74: 1053-1062.
30. Nordeng S, Nordeng H, Hoye S. Use of antibiotics during pregnancy. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 2016; 136: 317-321.
31. Figueiredo A, Gomes G, Campos A. Urinary tract infection in pregnancy – diagnosis, treatment and prevention. *Acta Obstet. Gynecol. Port.* 2012; 6: 124-133.
32. Sastry S, Doi Y. Fosfomicin: Resurgence of an old companion. *J. Infect. Chemother.* 2016; 22: 273-280.
33. Bookstaver PB, Bland CM, Griffin B, Stover KR, Eiland LS, McLaughlin M. A review of antibiotic use in pregnancy. *Pharmactherapy.* 2015; 35: 1052-1062.
34. Norfloxacin: comprimidos revestidos. Maria Benedita Pereira. Anápolis: Eurofarma Laboratório, 2017. Bula de remédio.
35. Acar S, Keskin-Arslan E, Erol-Coskun H, Kaya-Temiz T, Kaplan YC. Pregnancy outcomes following quinolone and fluoroquinolone exposure during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Reprod. Toxicol.* 2019; 85: 65-74.
36. Le Gouez A, Benachi A, Mercier FJ. Fever and pregnancy. *Anaesth. Crit. Care Pain Med.* 2016; 35: 5-12.
37. Balofsky A; Fedarau M. Renal failure in pregnancy. *Crit. Care Clin.* 2016; 32: 73-83.
38. Melo VV, Duarte IP, Soares AQ. Guia antimicrobianos. Goiânia: UFG, 2012. 57 p.
39. Braios A, Turatti TF, Meredija LCS, Camois TRS, Denadai FHM. Infecções do trato urinário em paciente não hospitalizados: etiologia e padrão de resistência aos antimicrobianos. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* 45: 449-456, 2009.