

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE - UNESC**

**CURSO DE FARMÁCIA**

**RAFAEL MARRAS GRANDINO**

**INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO: PREVALÊNCIA E PERFIL DE  
SENSIBILIDADE BACTERIANA EM PACIENTES  
AMBULATORIAIS**

**CRICIÚMA, JUNHO DE 2011**

**RAFAEL MARRAS GRANDINO**

**INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO: PREVALÊNCIA E PERFIL DE  
SENSIBILIDADE BACTERIANA EM PACIENTES  
AMBULATORIAIS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do grau de Farmacêutico Generalista no curso de Farmácia da Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC.

Orientador: Prof. Hugo da Silva Dal Pont

**CRICIÚMA, JUNHO DE 2011**

**RAFAEL MARRAS GRANDINO**

**INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO: PREVALÊNCIA E PERFIL DE  
SENSIBILIDADE BACTERIANA EM PACIENTES AMBULATORIAIS NA  
CIDADE DE CRICIÚMA - SC**

Trabalho de Conclusão de Curso  
aprovado pela Banca Examinadora para  
obtenção do Grau de Farmacêutico  
Generalista, no Curso de Farmácia da  
Universidade do Extremo Sul Catarinense,  
UNESC, com Linha de Pesquisa em  
Microbiologia.

Criciúma, 22 de Junho de 2011.

**BANCA EXAMINADORA**

Prof<sup>o</sup>. Hugo da Silva Dal Pont – Especialista – UNESC  
Orientador

Prof<sup>o</sup>. Paulo Roberto Barbosa – Mestre – UNESC  
Examinador

Prof<sup>a</sup>. Tatiana Barichello – Doutora – UNESC  
Examinadora

**Dedico este trabalho à minha mãe Lígia e minha noiva Cláudia, por se constituírem diferentes como pessoas, mas igualmente belas e admiráveis, estímulos que me impulsionaram a buscar vida nova a cada dia, meus agradecimentos por compreenderem minha ausência pelos estudos, concedendo a mim a oportunidade de me realizar a cada dia.**

## AGRADECIMENTOS

A DEUS, por me conceder sabedoria e a oportunidade de concluir mais uma etapa de minha vida.

A minha mãe Lígia e meu irmão Osmar, por me compreenderem e apoiarem incondicionalmente nas minhas decisões.

A minha noiva Cláudia e seus pais José e Vera Amboni, pelo apoio e pela presença constante em todos os momentos.

Ao professor Hugo Dal Pont, pelo compromisso, pelas orientações e pelo acompanhamento para a conclusão deste trabalho.

A todos os professores do Curso de Farmácia, da Universidade do Extremo Sul Catarinense, pelos conhecimentos a mim repassados.

A todos os colegas do Curso de Farmácia, pelo companheirismo durante esta jornada.

A todos acima citados e aqueles que não mencionei, mas que contribuíram para a realização deste trabalho, meus sinceros agradecimentos.

Muito obrigado!

**INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO: PREVALÊNCIA E PERFIL  
DE SENSIBILIDADE BACTERIANA EM PACIENTES  
AMBULATORIAIS**

**Rafael MARRAS GRANDINO**  
Departamento de Farmácia  
Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC  
88806-000, Criciúma, SC, Brasil  
E-mail: rafamarras@hotmail.com

**Hugo da Silva DAL PONT**  
Departamento de Farmácia  
Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC  
88806-000, Criciúma, SC, Brasil  
E-mail: hugosdp@unesc.net

Autor Responsável: R. M. Grandino  
E-mail: rafamarras@hotmail.com

## INTRODUÇÃO

As infecções do trato urinário (ITU) estão entre as doenças infecciosas mais comuns na prática clínica, particularmente em crianças, adultos jovens e mulheres, sendo apenas menos freqüentes que as do trato respiratório, de modo que 48% das mulheres apresentam pelo menos um caso de ITU ao longo da vida (HÖRNER et al., 2006). No Brasil, 80% das consultas clínicas devem-se a infecção do trato urinário (POLETTI, 2005).

A prevalência das infecções das vias urinárias varia com o sexo e a idade do paciente (HÖRNER et al., 2006). De acordo com Dias Neto et al. (2003), as ITUs são mais freqüentes nas mulheres. No entanto, os homens são mais prevalentes após os 60 anos de idade. Infecção do trato urinário é um termo geral que indica a invasão do sistema urinário, previamente estéril, por bactérias. O termo foi criado após a introdução do conceito de bacteriúria significativa ou cultura de urina quantitativa positiva, por Kass, em 1956 (CRUZ, 2006).

O diagnóstico para casos suspeitos de ITU, inicialmente é dado pela presença de piúria, isto é, a excreção urinária de leucócitos. A quantificação da piúria é realizada por meio do exame microscópico direto do sedimento urinário previamente centrifugado. Uma contagem de dez ou mais leucócitos por mililitro é considerada anormal. No entanto, o padrão-ouro no diagnóstico de ITU é a bacteriúria quantitativa, sendo o número de unidades formadoras de colônia (UFC) encontradas por mililitro de urina semeada o critério para determinar a validade do resultado da cultura (DACHI, 2000).

Kass & Finland (2002) estabeleceu que bacteriúria significativa é a presença de um número igual ou maior de 100.000 UFC/mL de uropatógenos em uma amostra de

urina. No entanto, é recomendado que uma ITU seja definida baseada nos seguintes critérios:

1 – Cultura positiva =ou> 100 UFC/mL de uropatógenos na urina colhida por micção espontânea em pacientes sintomáticos;

2 – Cultura positiva =ou> 100.000 UFC/mL de uropatógenos em urina colhida por micção espontânea em pacientes assintomáticos;

3 – Cultura positiva com qualquer número de uropatógenos, em urina colhida por punção vesical suprapúbica (LENZ, 2006).

As infecções urinárias podem ser divididas em duas categorias anatômicas: as infecções das vias urinárias inferiores e infecção das vias urinárias superiores. As infecções nas vias urinárias inferiores podem acometer a uretra, sendo denominada uretrite, ou acometer a bexiga, denominando-se cistite (TORTORA et al., 2005). Pacientes com cistite geralmente se queixam de disúria, urgência miccional e polaciúria (DACHI, 2000).

Já as infecções das vias urinárias superiores envolvem o parênquima renal ou os ureteres (AMADEU et al, 2009). As infecções agudas do rim, com inflamação da pelve renal são denominadas pielonefrites. As manifestações clínicas são compostas por lombalgia, febre, acompanhada de leucocitose, piúria e bacteriúria (D'IPPOLITO et al., 2005). O acometimento renal pode ocorrer pelas vias ascendentes, isto é, ter origem na bexiga urinária e ascender pelos ureteres até os rins; hematogênica, através da disseminação hematogênica de bactéria no interior do glomérulo ou acometer os rins pela via linfática (KONEMAN et al, 2001; CRUZ, 2006).

Além do mais, as ITUs podem ser classificadas em complicadas – quando ocorrem em indivíduos que já possuem alguma anormalidade estrutural ou funcional do processo de diurese, presença de cálculos renais ou prostáticos, doenças subjacentes em que haja predisposição a infecção renal (*diabetes mellitus*, anemia falciforme,



transplante renal) ou na vigência de cateterismo vesical, instrumentação ou procedimentos cirúrgicos do trato urinário; ou não complicada – quando ocorre primariamente em mulheres jovens sexualmente ativas sem anormalidade anatômica ou funcional do aparelho geniturinário (AMADEU, 2009).

Os microrganismos mais freqüentes em ITU são: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* e *Enterococcus faecalis* (HÖRNER et al., 2006). As bactérias uropatogênicas, em sua maioria, são gram-negativas e estão alojadas, principalmente, no intestino grosso e prepúcio. A partir destes reservatórios, migram, colonizando inicialmente a genitália externa e a região periureteral (GUIDONI & TOPOROVISK, 2001).

A ocorrência do patógeno causador de ITU varia geograficamente e o perfil de suscetibilidade requer monitoramento para fornecer informações para novas orientações de opções terapêuticas. Uma das principais preocupações quanto ao uso de medicamentos está relacionada à utilização de antimicrobianos (POLETTO & REIS, 2005).

A disseminação do uso de antibióticos lamentavelmente fez com que as bactérias desenvolvessem defesas relativas aos agentes antibacterianos, com o conseqüente aparecimento de resistência. Esta resistência prolifera-se rapidamente através de transferência genética, atingindo tanto bactérias Gram negativas quanto Gram positivas (SILVEIRA et al., 2006).

O aumento da resistência bacteriana a vários agentes antimicrobianos acarreta dificuldades no controle de infecções e contribui para o aumento dos custos do sistema de saúde e dos próprios hospitais (POLETTO & REIS, 2005).

Como a maioria dos tratamentos começou de forma empírica, o conhecimento prévio da prevalência bacteriana, bem como os padrões de resistência em um cenário particular é essencial. Além do mais, as informações no Brasil sobre a

etiologia e susceptibilidade bacteriana na infecção urinária são escassas, o que torna as decisões sobre a escolha do antibiótico quase inteiramente dependente de informações internacionais (NETO et al, 2003).

Sendo assim, o objetivo deste trabalho é determinar o perfil de sensibilidade antimicrobiana das espécies bacterianas encontradas em pacientes com infecção do trato urinário atendidos por laboratório de análises clínicas na cidade de Criciúma, Santa Catarina.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foram analisados os resultados dos antibiogramas de 518 uroculturas positivas de pacientes atendidos por laboratório de análises clínicas da cidade de Criciúma, SC. Estes exames foram realizados durante o período de Dezembro de 2010 a Fevereiro de 2011. A autorização para acesso a todos os registros de uroculturas e antibiogramas neste período foi concedida pelos responsáveis técnicos do laboratório.

Os métodos de coleta, identificação microbiana e teste de suscetibilidade a antimicrobianos citados a seguir são procedimentos padrões do laboratório.

As amostras constituíram na sua maioria, de urina de jato médio. Os pacientes foram orientados para realizar uma higienização prévia na região genital, principalmente para o sexo feminino, desprezando o primeiro jato de urina e o restante da micção. As amostras de urina foram coletadas em frascos estéreis e processadas pelo setor de microbiologia o mais rapidamente possível.

A urocultura foi processada conforme descrito nos Procedimentos de Qualidade (PQ) do laboratório, utilizando a cultura quantitativa: as amostras foram semeadas através do método da alça calibrada de 0,01 mL (10 µL), em ágar CLED (cistina-lactose eletrólito deficiente) e ágar McConkey. As culturas foram incubadas durante 24 - 48 horas, a 35°C ± 1°C. O ágar CLED permite o crescimento de todos os microrganismos potencialmente patogênicos presentes na urina e o ágar McConkey permite o crescimento seletivo de bacilos gram-negativos diversos (BAIL, 2006). As bactérias Gram-positivas foram submetidas à prova da catalase, coagulase em tubos e sensibilidade à novobiocina para identificação.

Após identificação do microrganismo, realizaram-se os antibiogramas através do método de difusão de disco em ágar Müller-Hinton. O inóculo foi preparado através de solução salina (cloreto de sódio 0,85% até alcançar a turbidez de uma solução

padrão de McFarland 0,5. O inóculo foi distribuído, através de varredura utilizando swab, na superfície do ágar Mueller-Hinton. Em seguida, foram colocados os discos de antimicrobianos no ágar com auxílio de uma pinça estéril. Após a colocação dos discos, as placas foram invertidas e incubadas a 37°C por 18 a 24 horas. Após este período, as placas foram analisadas através da medida dos halos de inibição do microrganismo frente à droga testada conforme padrão normativo National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) para enterobactérias (Gram negativas) e bactérias Gram positivas (NCCLS, 2003).

## RESULTADOS

Durante o período de janeiro a março de 2011, foram analisadas 518 amostras de urina com resultados positivo para infecção do trato urinário. De acordo com a Figura 1, observou-se que destas 518 amostras, 86,7% foram de pacientes do gênero feminino e 13,3% do gênero masculino.

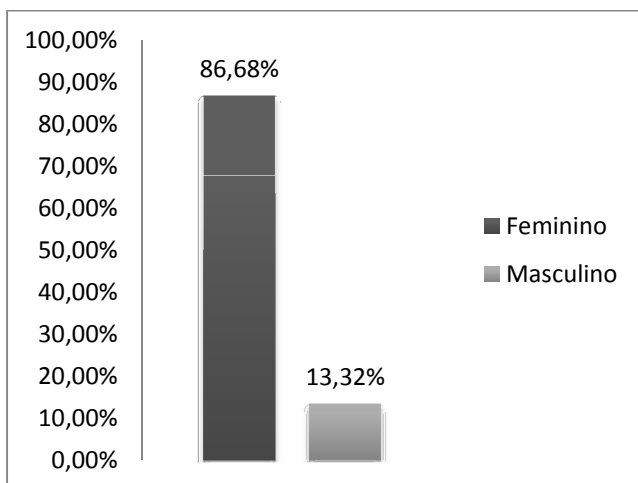


FIGURA 1 – Distribuição dos pacientes com ITU por gênero.

O microrganismo mais frequentemente isolado foi a *Escherichia coli* representando 68,9% (n= 357), seguida de *Klebsiella pneumoniae* com 10,6% (n= 55). Já os cocos gram positivos ocorreram em menor incidência representando apenas 11,6%, como pode ser observado na Tabela I.

<b>Agentes etiológicos</b>	<b>Total de cepas isoladas</b>		<b>Sexo</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>F(n)</b>	<b>M(n)</b>
<i>Escherichia coli</i>	357	68,9	313	44
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	55	10,6	47	8
<i>Proteus mirabilis</i>	43	8,3	39	4
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	34	6,6	27	7
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	20	3,9	17	3
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	1,2	6	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	0,6	0	3
<b>Total</b>	<b>518</b>	<b>100</b>	<b>449</b>	<b>69</b>

Na Figura 2 se encontra o perfil de sensibilidade das bactérias Gram-negativas aos antimicrobianos. A análise desta demonstra uma baixa sensibilidade destes bacilos à ampicilina e sulfazotrim. Na figura 3 se encontra o perfil de sensibilidade dos cocos Gram-positivos aos antimicrobianos testados. De maneira geral, apresentaram baixa sensibilidade a eritromicina e a clindamicina. No caso do *Staphylococcus aureus*, este apresentou máxima sensibilidade aos antibióticos testados. Ao contrário, a bactéria *Pseudomonas aeruginosa* apresentou baixa sensibilidade aos antibióticos testados.

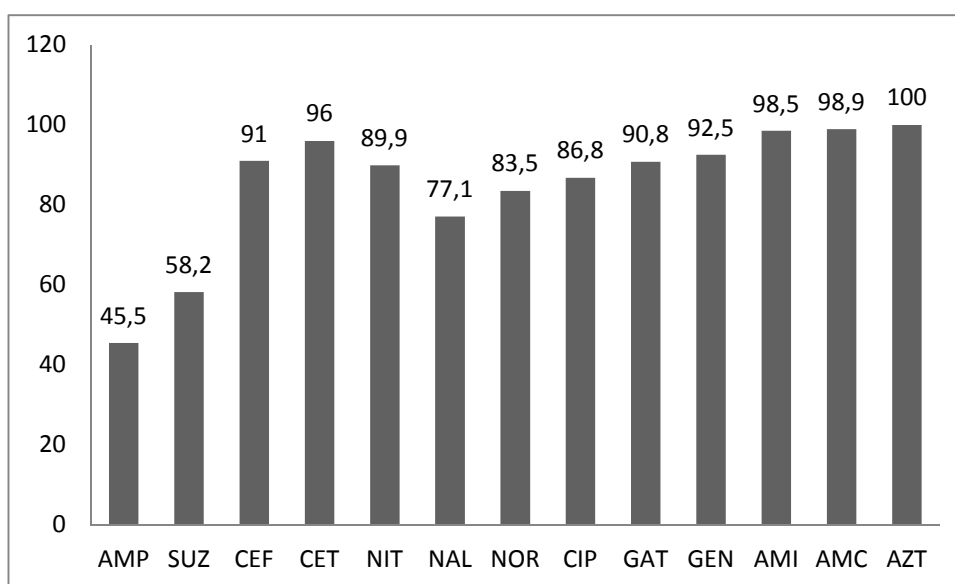


Figura 2 – Perfil de sensibilidade dos bacilos Gram-negativos

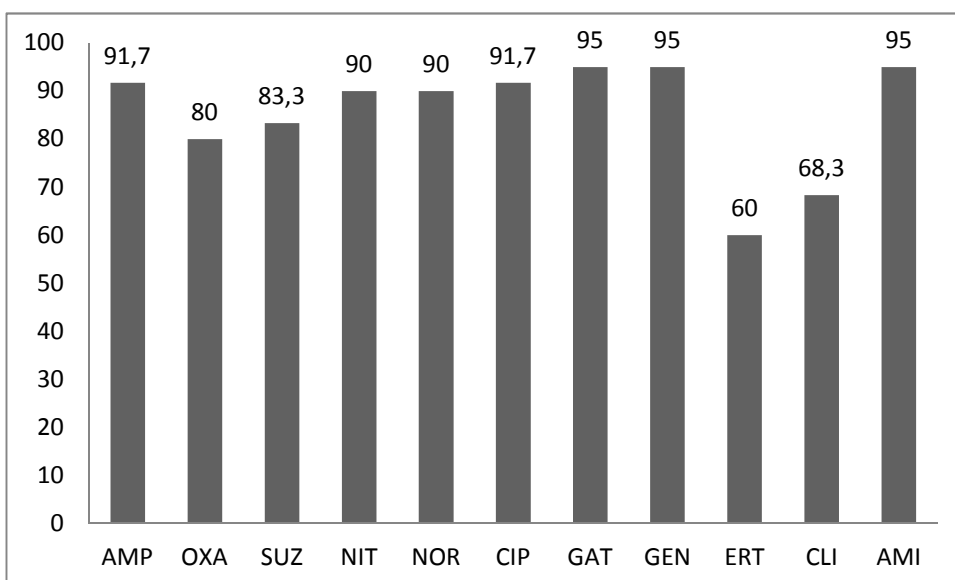


Figura 3 – Perfil de sensibilidade de cocos Gram-positivo

## DISCUSSÃO

A infecção do trato urinário é uma patologia que afeta indivíduos de todas as faixas etárias, tanto pacientes hospitalizados e como os oriundos da comunidade. Esta afecção ocasiona grandes impactos socioeconômicos individuais e sociais, sendo uma das maiores responsáveis pelo grande consumo de medicamentos antimicrobianos (DADA-ADEGBOLA & MUILI, 2010).

Neste estudo foi demonstrada a prevalência de ITU no sexo feminino correspondendo a 86,7% dos casos. Tal resultado é condizente com a literatura, particularmente nos estudos de Costa et al. (2010) (85,2%), de Rieger et al. (2009) (91,5%) e de Mendo et al. (2008) (86,8%) os quais apresentaram resultados próximos aos encontrados neste trabalho.

A prevalência de ITU no gênero feminino ocorre devido a diferenças anatômicas entre os gêneros. A curta uretra feminina é um fator ideal para invasão microbiana e o rápido ingresso à bexiga. Já a longa uretra masculina facilita a lavagem de bactérias ascendentes antes de estas alcançarem a bexiga, sendo este talvez o fator mais importante de proteção contra infecção no homem. A proximidade da uretra feminina com reservatórios de bactérias flora normais do reto e da vagina é outro fator anatômico importante, sendo inevitável a colonização da região periuretral por estas bactérias (DIELUBANZA & SCHAEFFER, 2011). Além disso, freqüentes relações sexuais e uso de espermicida e antimicrobianos, especialmente em combinação com diafragma são fatores de risco para o desenvolvimento de ITU (SALVATORE et al., 2011).

Em relação à etiologia, os bacilos Gram-Negativos são os responsáveis pela grande maioria dos casos de ITU (AL-HASAN et al., 2010). Os resultados deste estudo concordam com a literatura, ao demonstrar que as bactérias mais prevalentes eram Gram-Negativos entéricos, principalmente *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus mirabilis*. Espécies de *Staphylococcus sp.* e *Pseudomonas aeruginosas* são



responsáveis por uma menor incidência de casos. A prevalência de *Escherichia coli* como a principal causadora de ITU é confirmada por diversos autores. (SANTOS et al., 2009; BRAIOIOS et al., 2009; COSTA et al., 2010 )

Ao se analisar a prevalência de cocos Gram-positivos encontrou-se discordância com alguns trabalhos, destacando-se os realizados por Costa et al. (2010) e Rieger et al. (2009) cujo resultados demonstram *Staphylococcus saprophyticus* como microorganismo Gram-positivo prevalente, além disso, Santos et al. (2009) descreve a espécie *Staphylococcus aureus* como o principal Gram-positivo responsável de ITU.

A baixa incidência de infecções por *Pseudomonas aeruginosas* está de acordo com os trabalhos de Braoios et al. (2009) e Bail et al. (2005), estes observaram maior envolvimento de *Pseudomonas aeruginosa* em ITU adquiridas em ambiente hospitalar. Tendo como base o guia para tratamento de infecção não complicada do trato urinário publicado pelo IDSA (2010), em que é recomendada a utilização de sulfazotrim como tratamento empírico apenas se a prevalência regional de resistência a esse antimicrobiano não ultrapassar 20% e, utilizando o mesmo critério para todos os antimicrobianos, a ampicilina, sulfazotrim e ácido nalidíxico não deveriam ser indicados para o tratamento de ITU causada por Gram-negativos. De acordo com Wagenlehner (2011), outros antimicrobianos de escolha seriam as fluoroquinolonas, como norfloxacino e ciprofloxacino. No entanto, se a utilização desses não for racional, esses agentes podem selecionar cepas resistentes (BRAIOLOS et al., 2009). Neste estudo encontrou-se prevalência de sensibilidade a essas fluoroquinolonas de 83,5% e 86,8%, respectivamente, o que sugere, que se a utilização destes não for criteriosa, logo não poderão mais ser indicados empiricamente. No caso dos cocos Gram-positivos há alta resistência à eritromicina e à clindamicina, mas de acordo com as Diretrizes de Tratamento de Infecções Urinárias não-complicadas da Associação Médica Brasileira e

Conselho Federal de Medicina (2004) estes antimicrobianos não são prescritos para casos de infecção urinária.

## **CONCLUSÃO**

É de grande importância o desenvolvimento de estudos que estabeleçam as prevalências regionais de uropatógenos, assim como seu perfil de sensibilidade aos antimicrobianos. Tais informações permitem a comunidade médica escolher, entre as várias opções terapêuticas, os antimicrobianos mais indicados para o tratamento empírico. São poucos estudos que avaliam o perfil de sensibilidade em infecções comunitárias, portanto, é necessário o desenvolvimento de mais estudos desta natureza para o conhecimento dos agentes infecciosos e taxas de sensibilidade locais úteis para a escolha da terapêutica.

## REFERÊNCIAS

- AL-HASAN, M.N. et al. Bacteremia complicating gram-negative urinary tract infections: A population-based study. *J. Infect.* v.60, p. 278-85, 2010.
- AMADEU, A.R.M. Infecções do Trato Urinário: análise da frequência e do perfil de sensibilidade da *Escherichia coli* como agente causador dessas infecções. *Rev. Bras. Anal. Clin.* v.41, n.4, p. 275-7, 2009.
- BAIL, L. et al. Infecções do trato urinário: comparação entre o perfil de susceptibilidade e a terapia empírica com antimicrobianos. *Rev. Bras. Anal. Clin.* v.38, n.1, p. 51-6, 2006.
- BRAOIOS, A. et al. Infecções do trato urinário em pacientes não hospitalizados: etiologia e padrão de resistência aos antimicrobianos. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* v.45, n.6, p. 449-456, 2009
- COSTA, L.C. et al. Infecções urinárias em pacientes ambulatoriais: prevalência e perfil de resistência aos antimicrobianos. *Rev. Bras. Anal. Clin.* v.42, n.3, p. 175-80, 2010.
- CRUZ, J. Infecções do Trato Urinário. In: Jenner Cruz, José Nery Praxedes, Helga Maria Mazzarolo Cruz. *Nefrologia*. 2. Ed. São Paulo: Sarvier, 2006.
- DACHI, S.P. Infecção do trato urinário. *Rev. Bras. Med.* v.57, n.7, p. 759-765, 2000.
- DADA-ADEGBOLA, H.O.; MUILI, K.A. Antibiotic susceptibility pattern of urinary tract pathogens in Ibadan, Nigeria. *Afr. J. Med. Med. Sci.* v.39, n.3, p. 173-9, 2010.
- D'IPPOLITO, G. et al. Pielonefrite aguda: classificação, nomenclatura e diagnóstico por imagem. *Rev. Imagem.* v.27, n.3, p. 183-94, 2005.
- DIAS NETO, J.A. et al. Prevalence and bacterial susceptibility of hospital acquired urinary tract infection. *Acta Cir. Bras.* v.18, n.5, p. 36-38, 2003.
- DIELUBANZA, E.J.; SCHAEFFER, A.J. Urinary Tract Infections in Woman. *Med. Clin. N. Am.* v.95, n.1, p. 27-41, 2011.
- GUIDONI, E.B.M.; TOPOROVISK, J. Infecção urinária na adolescência. *J. Pediatría.* v.77, n.2, p. 165-9, 2001.
- GUPTA, K. et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin. Infect. Dis.* v.52, n.5, p. 103-20, 2011
- HÖRNER, R. et al. Prevalência de microrganismos em infecções do trato urinário de pacientes atendidos no Hospital Universitário de Santa Maria. *Rev. Bras. Anal. Clin.* v.38, n.3, p. 147-50, 2006.

KASS, E.H.; FINLAND, M. Asymptomatic Infections of the Urinary Tract. *J. Urol.* v.168, n.2, p. 420-4, 2002.

KONEMAN, E.W. et al. *Diagnóstico Microbiológico*. 5. Ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2001.

LENZ, L.L. Bacteriúria Assintomática. *Arq. Catarin. Med.* v.35, n.4, p. 7-10, 2006.

MENDO, A. et al. Frequência de infecções Urinárias em Ambulatório – dados de um laboratório de Lisboa. Parte I. *Revista Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde*. v.5, n.2, p.216-23, 2008.

NACIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS. Padronização dos Testes de Sensibilidade a Antimicrobianos por Disco-difusão. Norma Aprovada: M2-A8. 8. Ed., 2003.

POLETTO, K.Q.; REIS, C. Suscetibilidade antimicrobiana de uropatógenos em pacientes ambulatoriais na Cidade de Goiânia, GO. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* v.38, n.5, p. 416-20, 2005.

PROJETO DIRETRIZES. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. **Infecções do Trato Urinário não Complicadas: Tratamento**. 2004.

RIEGER, A. et al. Prevalência de patógenos bacterianos e susceptibilidade aos antimicrobianos em infecções do trato urinário de amostras ambulatoriais. *Rev. Bras. Anal. Clin.* v.41, n.2, 2009.

SALVATORE, S. et al. Urinary tract infection in women. *Eur. J. Obstet. Gynecol.*, 2011.

SANTOS, R.C. et al. Prevalência e perfil de resistência de microorganismos em infecções do trato urinário diagnosticados em pacientes ambulatoriais em Santa Maria, Rio Grande do Sul. *Rev. Bras. Anal. Clin.* v.41, n.4, p. 311-4, 2009.

SILVEIRA, G.P. et al. Estratégias utilizadas no combate à resistência bacteriana. *Quim. Nova*. v.29, n.4, p. 844-855, 2006.

TORTORA, G.J.; FUNKE, B.R.; CASE, C.L. *Microbiologia*. 8. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. 894 p.

WAGENLEHNER, F.M. National S3 guideline on uncomplicated urinary tract infection: recommendations for treatment and management of uncomplicated community-acquired bacterial urinary tract infections in adult patients. *Urologe A*. v.50, n.2, p. 153-69, 2011