

**PERFIL DE SENSIBILIDADE DE BACTÉRIAS ISOLADAS EM
UROCULTURAS DE PACIENTES ATENDIDOS EM UM HOSPITAL
LOCALIZADO NO ESTADO DO PARANÁ
SENSIBILIDADE EM UROPATÓGENOS**

*SENSITIVITY PROFILE OF BACTERIAS ISOLATED IN UROCULTURES OF PATIENTS
SERVED IN A HOSPITAL LOCATED IN THE STATE OF PARANÁ*

Isabela Fanelli Barreto¹
Carmen Antonia Sanches Ito²
Jeanine Izabel Margraf Bittencourt²
Larissa Bail^{2,3}

Recebido em 31 de janeiro de 2018
Aceito em 15 de março de 2018

RESUMO

A infecção do trato urinário (ITU) é uma das doenças mais comumente diagnosticada em pacientes que buscam atendimento médico. Com o aumento de microrganismos multirresistentes, o uso de antimicrobianos para tratamento de patologias infecciosas deve ser realizado com cautela. O objetivo desta pesquisa foi detectar as principais bactérias isoladas em uroculturas e analisar a sensibilidade aos antimicrobianos em pacientes atendidos em um hospital de Ponta Grossa, Paraná. Foi realizado um estudo retrospectivo com avaliação de 100 uroculturas positivas, durante o período de 2015 a 2017. Dentre os pacientes avaliados 56% eram do sexo feminino e 44% do sexo masculino. Observou-se que a bactéria predominante é *Escherichia coli*, responsável por 56,7% dos casos e em segundo lugar *Klebsiella* spp, com 13,5%. As enterobactérias mostraram maior sensibilidade aos antimicrobianos amicacina (98,8%), meropenem (97,7%), ceftriaxona (86%) e gentamicina (83,7%), e maior resistência à ampicilina (64,3%), norfloxacino (39,8%) e ciprofloxacino (39,5%). Poucos antimicrobianos apresentaram taxa de resistência inferior a 20%, o que indicaria seu uso para tratamento empírico. Dessa forma, a realização da urocultura e do antibiograma é essencial para que o tratamento seja realizado corretamente, evitando o uso irracional de medicamentos e a promoção de bactérias resistentes.

DESCRIPTORES: infecção do trato urinário; uropatógenos; resistência microbiana.

ABSTRACT

Urinary tract infection (UTI) is one of the most commonly diagnosed diseases in patients seeking medical attention. With the increase of multiresistant microorganisms, the use of antimicrobials to treat infectious diseases should be carried out with caution. The objective of this research was to detect the main bacteria isolated in urocultures and to analyze antimicrobial susceptibility in patients treated at a hospital in Ponta Grossa, Paraná. A retrospective study was conducted with 100 positive urocultures evaluated during the period of 2015 to 2017. Among the patients evaluated, 56% were female and 44% male. It was observed that the predominant bacterium is *Escherichia coli*, being responsible for 56.7% of cases, secondly is *Klebsiella* spp, with 13.5%. The enterobacterias showed greater susceptibility to antimicrobials amikacin (98.8%), meropenem (97.7%), ceftriaxone (86%) and gentamicin (83.7%), and greater resistance to ampicillin (64.3%), norfloxacin (39.8%) and ciprofloxacin (39.5%). Few antimicrobials had a resistance rate of less than 20%, which would indicate their use for empirical treatment. Thus, the performance of uroculture and antibiogram is essential for the treatment to be performed correctly, avoiding the irrational use of drugs and the promotion of resistant bacteria.

DESCRIPTORS: urinary tract infection; uropathogens; microbial resistance.

¹ Farmacêutica, aluna de Especialização em Análises Clínicas do Instituto Brasil de Pós Graduação, Capacitação e Assessoria. Endereço para correspondência: Rua: Senador Pinheiro Machado, 405, Alto da XV. CEP: 85.065.040 - Guarapuava- Paraná Telefone: (42) 99815-0390. E-mail: isabela@barreto@hotmail.com

² Farmacêutica, Professora Assistente da Universidade Estadual de Ponta Grossa.

³ Farmacêutica, Professora do curso de Especialização em Análises Clínicas do Instituto Brasil de Pós Graduação, Capacitação e Assessoria.

INTRODUÇÃO

Em países subdesenvolvidos, como o Brasil, a infecção do trato urinário (ITU) é uma das doenças mais comumente diagnosticada entre os pacientes que buscam atendimento médico ⁽¹⁾. No mundo, 150 milhões de pessoas adquirem a infecção a cada ano ⁽²⁾. Esta patologia apresenta clinicamente uma variedade de sinais e sintomas e pode ser causada por uma série de microrganismos ⁽³⁾. A ITU superior (pielonefrite) é caracterizada por sintomas como febre e dor lateral, enquanto a ITU mais baixa (cistite) geralmente exhibe disúria, poliúria, hematúria e sensibilidade suprapúbica ⁽⁴⁾.

Sabe-se hoje que a bexiga não é estéril, sendo colonizada por um número muito pequeno de microrganismos não identificados nos procedimentos de rotina ⁽⁵⁾. Porém, um quadro infeccioso geralmente ocorre devido a bactérias ascendentes, oriundas de restos fecais ou da microbiota da pele vaginal ou perianal ⁽⁶⁾. Os seres humanos possuem mecanismos de defesa que impedem a permanência e a migração de agentes patogênicos para a bexiga, como o comprimento da uretra e a micção ⁽⁷⁾. Dentre os principais microrganismos causadores de ITU estão as Enterobactérias, principalmente *Escherichia coli*, além de *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Candida sp* ⁽⁸⁾.

A ITU é comum em todas as faixas etárias, sendo mais predominante no sexo feminino, devido principalmente à anatomia da uretra, episódios prévios de cistite, relação sexual, gestação e higiene deficiente, com frequência maior em pacientes com baixa imunidade, condições socioeconômicas inferiores e obesas ^(9,10).

O tratamento para as infecções bacterianas é realizado através de antimicrobianos específicos para a espécie encontrada. Entretanto, a eficácia dessas drogas está ameaçada devido à evolução da resistência bacteriana, que pode ocorrer por meio da utilização a longo prazo do medicamento e através de seu uso empírico, ou seja, antes do resultado do exame laboratorial ou até mesmo sem a sua solicitação ^(1,11).

O diagnóstico laboratorial da ITU é realizado através do exame de cultura de urina ou urocultura, que permite a identificação e quantificação do microrganismo responsável. A sensibilidade aos antimicrobianos é avaliada pelo resultado do antibiograma ⁽²⁾. Uma urocultura positiva é caracterizada pelo crescimento bacteriano mínimo de 100.000 unidades formadoras de colônias (UFC) por mL de urina, colhida em jato médio e de maneira asséptica. Em algumas circunstâncias (paciente idoso, infecção crônica, uso de antibióticos, punção suprapúbica) o crescimento bacteriano inferior a essa contagem pode ser considerado ⁽¹⁰⁾.

Os trabalhos realizados com pacientes portadores de ITU demonstram sua recorrência, o aumento da etiologia por bactérias resistentes e fornecem dados que auxiliam no controle da doença e na contenção das resistências bacterianas frente aos antimicrobianos, que é de grande preocupação para a saúde mundial ⁽⁸⁾.

O objetivo do presente estudo foi identificar os agentes patogênicos bacterianos isolados e sua sensibilidade aos antimicrobianos em uroculturas de pacientes atendidos pelo ambulatório de urologia em um hospital de Ponta Grossa, Paraná durante o período de junho de 2015 a junho de 2017.

METODOLOGIA

Foi realizado um estudo retrospectivo, avaliando-se 100 pacientes atendidos pelo serviço de Urologia em um hospital de Ponta Grossa, Paraná, durante o período de junho 2015 a junho de 2017. O hospital é considerado de médio porte, com 165 leitos ativos, de alta complexidade em ortopedia e traumatologia e atende 12 municípios da região dos Campos Gerais. Os critérios de inclusão foram: pacientes com exame de urocultura positivo e crescimento bacteriano significativo, atendidos tanto ambulatorialmente quanto após internação. Não foram levados em consideração sexo e idade, sendo escolhidos os pacientes ao acaso e somente um resultado de exame por paciente foi avaliado.

Todas as informações foram coletadas pelo Sistema de Gestão Hospitalar e Ambulatorial – GSUS. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro de Ensino Superior dos Campos Gerais sob o número 2.102.912.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Das 100 uroculturas positivas, 56% foram de pacientes do sexo feminino e 44% do sexo masculino, confirmando que a ITU tem um maior predomínio na população feminina.

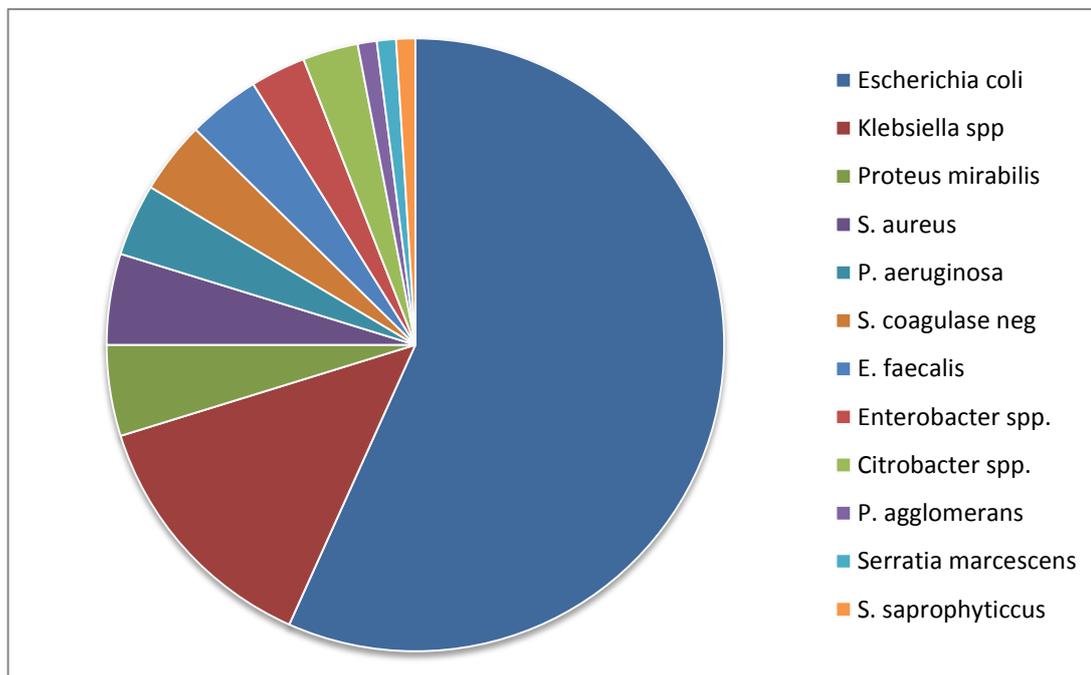
A partir da análise das uroculturas positivas verificou-se a presença de 12 espécies bacterianas distintas (Figura 1). Em quatro uroculturas houve desenvolvimento de dois microrganismos, ambos com contagem de colônias superior a 100.000 UFC/mL. A bactéria predominante foi *Escherichia coli*, sendo responsável por 56,7% dos casos, em seguida está *Klebsiella spp.* com 13,5%. Esses microrganismos pertencem à família *Enterobacteriaceae*, residentes do intestino do ser humano e consideradas causas importantes de ITU, infecções sanguíneas, hospitalares, pneumonias e várias infecções intra-abdominais ⁽¹²⁾. *E. coli* é o

microrganismo mais frequentemente isolado em ITU e também causa a maioria das infecções em todos os sítios do organismo, para todas as síndromes e faixas etárias onde sua transmissão é feita por contato direto pessoa a pessoa e via fecal-oral ^(4, 13, 14).

Outras enterobactérias detectadas foram *Proteus mirabilis* (4,8%), *Enterobacter* spp (2,9%), *Citrobacter* spp (2,9%), *Pantoea agglomerans* (1%) e *Serratia marcescens* (1%). A única bactéria Gram negativa não fermentadora da glicose encontrada foi *Pseudomonas aeruginosa* (3,8%). Geralmente, este microrganismo não faz parte da microbiota normal de hospedeiros saudáveis, estando associada a ITUs complicadas e de origem hospitalar ⁽⁴⁾.

Em porcentagens menores foram encontrados cocos Gram positivos como *Staphylococcus aureus* (4,8%), *Staphylococcus* coagulase negativa (não *Staphylococcus saprophyticus*) (3,8%), *Enterococcus faecalis* (3,8%) e *Staphylococcus saprophyticus* (1%). Este grupo é mais conhecido como agente etiológico de ITU em mulheres grávidas e idosas ⁽¹⁵⁾.

Figura 1: Bactérias Identificadas nas Uroculturas Avaliadas.

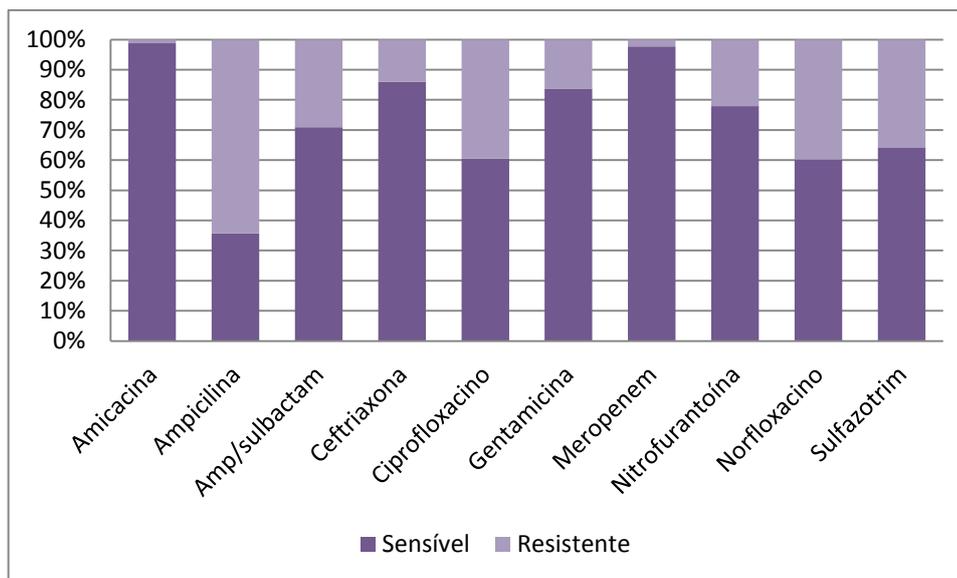


Quanto ao perfil de sensibilidade aos antimicrobianos das enterobactérias testadas (Figura 2), verificou-se que o antimicrobiano mais sensível foi a amicacina (98,8%), seguida pelo meropenem (97,7%), ceftriaxona (86%) e gentamicina (83,7%). Amicacina e gentamicina, pertencentes à classe dos aminoglicosídeos, são eficazes contra bactérias Gram negativas e Gram positivas e são frequentemente úteis no tratamento das ITUs ⁽⁵⁾. No entanto,

esta classe tem uma perfusão dificultada no rim de pacientes com insuficiência renal, sendo contra-indicada pela conseqüente toxicidade, além de estarem disponíveis somente na forma injetável. A terapia empírica com um aminoglicosídeo é apropriada em caso de suspeita de patógenos resistentes ou em pacientes com intolerância a outros agentes eficazes. Porém a continuidade do tratamento deve ser reavaliada após os resultados da cultura da urina ⁽¹⁶⁾. Ceftriaxona é uma cefalosporina de terceira geração utilizada para microrganismos multirresistentes, bem como o meropenem, um carbapenêmico de uso exclusivamente hospitalar. Dois dos pacientes analisados tiveram resultado de urocultura positiva para *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC), inativando o meropenem. Em ambos os casos o microrganismo apresentou sensibilidade apenas para amicacina e polimixina B.

O antibiótico que apresentou a maior taxa de resistência foi a ampicilina (64,3%), seguida pelo norfloxacino (39,8%), ciprofloxacino (39,5%), sulfametoxazol/trimetoprim (sulfazotrim) (35,7%), ampicilina/sulbactam (29,1%) e nitrofurantoína (22,1%). A ampicilina é um β -lactâmico e, apesar da alta taxa de resistência, esse medicamento é considerado terapia de primeira linha para bactérias sensíveis em gestantes por não serem relatados efeitos nocivos fetais, o que acontece com a maioria dos demais antimicrobianos usados para tratamento de infecção urinária ⁽⁵⁾. Ampicilina/sulbactam também é um β -lactâmico com inibidor de β -lactamase que pode ser utilizada nos casos de bactérias resistentes à ampicilina. Fluorquinolonas como ciprofloxacino e norfloxacino têm sido extensivamente prescritos como terapia empírica em muitos casos de infecções hospitalares e comunitárias ⁽⁸⁾. Porém, esse uso fez com que as taxas de resistência às fluorquinolonas aumentassem rapidamente, como pudemos observar neste trabalho.

Figura 2: Perfil de Sensibilidade das Enterobactérias Isoladas nas Uroculturas.



A nitrofurantoína, juntamente com a fosfomicina e sulfazotrim, são considerados antimicrobianos de escolha para tratamento empírico de cistite aguda não complicada, segunda a Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA). No entanto, a taxa de resistência local desse antimicrobiano não deve ultrapassar 20% ⁽¹⁹⁾. A fosfomicina mostrou-se sensível em 13 das 14 enterobactérias isoladas. Sua baixa frequência de avaliação é explicada pela padronização desse antimicrobiano no antibiograma do hospital apenas em 2017 e por esse motivo seu perfil de sensibilidade não foi incluído na Figura 2. Sulfazotrim, em nossa região, não deve ser utilizado como antimicrobiano empírico para ITU baixa não complicada pela elevada taxa de resistência já demonstrada em outros trabalhos e confirmada neste ⁽²⁰⁾. Nitrofurantoína também apresentou perfil de resistência de 22,1%, o que também contraindica seu uso empírico segundo a IDSA.

O perfil de sensibilidade dos demais microrganismos isolados está apresentado na Tabela 1. *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterococcus faecalis* demonstraram boa sensibilidade aos antimicrobianos testados, com exceção das fluorquinolonas. Apenas um *Staphylococcus aureus* apresentou-se resistente à oxacilina (MRSA), indicando que este antimicrobiano e todas as cefalosporinas são uma boa opção terapêutica para o tratamento deste microrganismo. Com relação aos demais *Staphylococcus*, a penicilina foi o antimicrobiano mais resistente, resultado que já era esperado ⁽²¹⁾.

Tabela 1: Perfil de sensibilidade de *Pseudomonas aeruginosa* e Cocos Gram Positivos isolados nas uroculturas.

Microrganismo (N° isolado)	Antimicrobiano									
	Número testado									
	Número sensível									
<i>P. aeruginosa</i> (4)	AMI	ATM	CPM	CAZ	CIP	GEN	MER	NOR	PTZ	
	03	04	04	03	04	04	04	03	04	
	03	04	04	03	02	04	04	02	04	
<i>E. faecalis</i> (4)	AMP	CIP	NIT	NOR	PEN	VAN				
	04	04	04	03	04	04				
	04	02	04	01	04	04				
<i>S. aureus</i> (5)	CIP	GEN	NIT	NOR	OXA	PEN	SUT	VAN		
	05	04	05	05	05	05	02	03		
	04	03	05	04	04	03	02	03		
SCN (4)	CIP	GEN	NIT	NOR	OXA	PEN	VAN			
	04	04	04	03	03	04	04			
	03	03	03	02	02	02	04			
<i>S. saprophyticus</i> (1)	CIP	GEN	NOR	OXA	PEN	VAN				
	01	01	01	01	01	01				
	01	01	01	01	00	01				

LEGENDA: AMI: amicacina; AMP: ampicilina; ATM: aztreonam; CPM: cefepima; CAZ: ceftazidima; CIP: ciprofloxacino; GEN: gentamicina; MER: meropenem; NIT: nitrofurantoína; NOR: norfloxacino; OXA: oxacilina; PEN: penicilina; SUT: sulfazotrim; VAN: vancomicina; SCN: *Staphylococcus coagulase negativa*.

Os únicos antimicrobianos que apresentaram taxa de resistência inferior a 20% foram amicacina, meropenem, ceftriaxona e gentamicina (1,2%, 2,3%, 14% e 16,3%, respectivamente). Porém, possuem apenas apresentação injetável e são indicados para tratamento de infecções causadas por microrganismos multirresistentes. Este estudo não diferenciou infecções comunitárias de hospitalares, já que as uroculturas analisadas foram tanto de pacientes internados como atendidos ambulatorialmente pelo serviço de Urologia do hospital. Tal fato pode explicar a elevada taxa de resistência apresentada pelos microrganismos, principalmente enterobactérias. Outro aspecto importante é a origem do paciente, uma vez que o hospital atende toda a região dos Campos Gerais, o que poderia ter contribuído para selecionar pacientes com microrganismos multirresistentes encontrados neste trabalho. Os resultados apresentados deixam evidente a necessidade da realização da urocultura e do antibiograma para que a antibioticoterapia seja adequada e efetiva, evitando desta maneira o uso inadequado de medicamentos, que além de não tratar a doença pode gerar resistência bacteriana. A busca por novos antimicrobianos e as modificações estruturais das drogas já existentes são essenciais para que não falem alternativas contra microrganismos multirresistentes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com este estudo as bactérias mais predominantes em ITU de pacientes atendidos no referido hospital são *Escherichia coli* (56,7%) e *Klebsiella* spp (13,5%). Os antimicrobianos mais eficazes para o grupo das enterobactérias são amicacina (98,8%) e meropenem (97,7%). Os antimicrobianos com uma maior resistência bacteriana são ampicilina (64,3%) e as fluorquinolonas norfloxacino (39,8%) e ciprofloxacino (39,5%). Mais estudos precisam ser realizados no intuito de estabelecer diferenciação entre microrganismos quanto à origem da infecção, se comunitária ou hospitalar. No entanto, os dados apresentados servem de alerta para a presença de microrganismos resistentes na região e deixam evidente a necessidade da solicitação de exames de urocultura e antibiograma para um melhor acompanhamento do tratamento do paciente com infecção urinária.

REFERÊNCIAS

1. Pradhan B, Pradhan S. Prevalence of Urinary Tract Infection and Antibiotic Susceptibility Pattern to Urinary Pathogens in Kathmandu Medical College and Teaching Hospital, Duwakot. *Birat Journal of Health Sciences*. 2017; 2(1): 134-137.
2. Curtiss N, Meththananda I, Duckett J. Urinary tract infection in obstetrics and gynaecology. *Obstet Gynaecol Reprod Med*. 2017; 27(9): 261-265.
3. McLellan LK, Hunstad DA. Urinary Tract Infection: Pathogenesis and Outlook. *Trends Mol Med*. 2016; 22(11): 946-957.
4. Walsh C, Collins T. The pathophysiology of urinary tract infections. *Surg*. 2017; 35(6): 293-298.
5. Wolfe AJ, Toh E, Shibata N, Rong R, Kenton K, FitzGerald M, et al. Evidence of uncultivated bacteria in the adult female bladder. *J Clin Microbiol*. 2012; 50(4): 1376-83.
6. Chenoweth CE, Saint S. Urinary Tract Infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2016; 30(4): 869-885.
7. AJ S, EM S, Schaeffer AJ. Infections of the Urinary Tract. In AJ W, LR K, AC N, AW P, CA P, editors, *Campbell-Walsh Urology*, Tenth Edition. Elsevier-Saunders. 2012.
8. Freitas RB, Resende JA, Mendonça BG, Antonio T, Fortunato RS, Oliveira MACA. Infecções do trato urinário de origem hospitalar e comunitária: revisão dos principais microrganismos causadores e perfil de susceptibilidade. *Rev Científica FAGOC - Saúde*. 2016; 1(1): 55-62.

9. Masajtis-Zagajewska A, Nowicki M. New markers of urinary tract infection. *Clin Chim Acta*. 2017; 471(February): 286-291.
10. Lopes H, Tavares W. Diagnóstico das infecções do trato urinário. *Rev Assoc Med Bras*. 2005; 51(6): 301-312.
11. Baym M, Stone LK, Kishony R. Multidrug evolutionary strategies to reverse antibiotic resistance. *Science* 2016; 351(6268): 3292/1-8.
12. Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria : Enterobacteriaceae. *Am J Infect Control*. 2003; 34(5) Suppl 1: 20-28.
13. Lüthje P, Brauner A. Virulence Factors of Uropathogenic E . coli and their interaction with the Host. *Adv Microb Physiol*. 2014; 65: 337-372.
14. Foxman B. Urinary Tract Infection Syndromes. *Infect Dis Clin NA*. 2014; 28(1): 1-13.
15. Kimberly KA, Lewis AL. Gram-positive uropathogens, polymicrobial urinary tract infection, and the emerging microbiota of the urinary tract. *Microbiol Spectr*. 2016; 4(2): 1-54.
16. Nicolle LE. Urinary Tract Infection. *Crit Care Clin*. 2013; 29(3): 699-715.
17. Hart A, Nowicki BJ, Reisner B, Pawelczyk E, Goluszko P, Urvil P, et al. Ampicillin-resistant *Escherichia coli* in gestational pyelonephritis: increased occurrence and association with the colonization factor Dr adhesin. *J Infect Dis*. 2001; 183(10): 1526-1529.
18. Kahlmeter G, Poulsen HO. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe : the ECO · SENS study revisited. *Int J Antimicrob Agents*. 2012; 39(1): 45-51.
19. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, Moran GJ, Nicolle LE, Raz R, Schaeffer AJ, 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*. 2011; 52(5): e103–e120.
20. Bail L, Ito CAS, Eemerino, AL. Infecção do trato urinário: comparação entre o perfil de susceptibilidade e a terapia empírica com antimicrobianos. *RBAC*. 2006; 38(1): 51-56.
21. Jessen O, Rosendal K, Bülow P, Faber V, Eriksen KR. Changing staphylococci and staphylococcal infections: a ten-year study of bacteria and cases of bacteremia. *N Engl J Med*. 1969; 281: 627-35.