

Implicações do uso empírico de antimicrobianos frente a resistência de uropatógenos encontrados em um hospital militar do Rio de Janeiro

Implications of the empirical use of antimicrobials against uropathogens resistance found in a military hospital in Rio de Janeiro

DOI:10.34119/bjhrv6n4-072

Recebimento dos originais: 13/06/2023

Aceitação para publicação: 13/07/2023

Daniele Caetano dos Santos Rodrigues

Mestranda em Saúde

Instituição: Hospital de Aeronáutica dos Afonsos (HAAF)

Endereço: Avenida Marechal Fontenele, 1628, Campo dos Afonsos, CEP: 21740-000

E-mail: danicaet100@gmail.com

Robson Carvalho de Abreu Rodrigues

Especialista em Engenharia de Software

Instituição: Hospital de Aeronáutica dos Afonsos (HAAF)

Endereço: Avenida Marechal Fontenele, 1628, Campo dos Afonsos, CEP: 21740-000

E-mail: robsoncarodrigues@gmail.com

Julio César Delgado Correal

Doutor em Ciências Médicas

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ)

Endereço: Av. Prof. Manuel de Abreu, 444, 2º andar, CEP: 20550-170

E-mail: jucedelco@hotmail.com

Jaime Antonio Abrantes

Doutor em Ciências

Instituição: Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)

Endereço: Av. Brasil, 4036, Bloco 02, Sala 2-110, CEP: 21040-361

E-mail: jaimeabrantes@gmail.com

Lílian Oliveira Pereira da Silva

Doutoranda em Saúde Pública e Meio Ambiente

Instituição: Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)

Endereço: Av. Brasil, 4036, Bloco 02, Sala 2-110, CEP: 21040-361

E-mail: lops.fiocruz@gmail.com

Joseli Maria da Rocha Nogueira

Doutora em Ciências

Instituição: Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)

Endereço: Av. Brasil, 4036, Bloco 02, Sala 2-108, CEP: 21040-361

E-mail: joselimaria@gmail.com

Ana Cláudia de Paula Rosa Ignácio

Doutora em Ciências pelo Instituto de Microbiologia Paulo de Góes (IMPG)

Instituição: Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ)

Endereço: Av. Prof. Manuel de Abreu, 444, 3º andar, CEP: 20550-170

E-mail: anarosa2004@gmail.com

RESUMO

A resistência bacteriana é um grave problema de saúde pública mundial, atingindo diferentes esferas da sociedade, aumentando os custos hospitalares e reduzindo as chances de cura do paciente, uma vez que os antimicrobianos deixam de ser eficazes no tratamento de infecções causadas por tais bactérias. Com o passar dos anos, os uropatógenos, agentes causadores de infecções do trato urinário, apresentaram taxas cada vez mais elevadas de resistência, fazendo com que seja cada vez mais necessário determinar o perfil de susceptibilidade de tais microrganismos. A partir disso, o presente estudo teve como objetivo verificar o perfil de resistência a antimicrobianos dos principais uropatógenos encontrados em um hospital militar do Rio de Janeiro. Para a elaboração deste estudo, foram obedecidos todos os princípios éticos, sendo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, onde foram utilizados 825 laudos de uroculturas positivas, coletadas entre março de 2018 e março de 2020. Dentre os principais uropatógenos identificados, a *Escherichia coli* obteve destaque, totalizando 72,9% dos casos, seguida de *Klebsiella pneumoniae* (13%), *Proteus mirabilis* (5,7%) e *Acinetobacter baumannii* (2,09%). Tais bactérias também podem ser causadoras da chamada bacteriúria assintomática, cujo tratamento é empírico e baseado em antibióticos de amplo espectro. Ao analisar o perfil de susceptibilidade destes microrganismos, foi possível identificar uma tendência de crescimento de cepas resistentes às fluoroquinolonas e carbapenêmicos. O desenvolvimento de protocolos para o uso racional de antimicrobianos pode ser um avanço para o manejo clínico baseado em evidências.

Palavras-chave: antimicrobianos, bacteriúria, doenças do trato urinário, *Escherichia coli*.

ABSTRACT

Bacterial resistance is a serious global public health problem, affecting different spheres of society, increasing hospital costs and reducing the patient's chances of cure, since antimicrobials are no longer effective in the treatment of infections caused by such bacteria. Over the years, uropathogens, agents that cause urinary tract infections, have shown increasingly high rates of resistance, making it increasingly necessary to determine the susceptibility profile of such microorganisms. From this, the present study aimed to verify the antimicrobial resistance profile of the main uropathogens found in a military hospital in Rio de Janeiro. For the preparation of this study, all ethical principles were obeyed, being approved by the Research Ethics Committee of the Pedro Ernesto University Hospital, of the State University of Rio de Janeiro, where 825 positive urine culture reports were used, collected between March 2018 and March 2020. Among the main uropathogens identified, *Escherichia coli* stood out, totaling 72.9% of cases, followed by *Klebsiella pneumoniae* (13%), *Proteus mirabilis* (5.7%) and *Acinetobacter baumannii* (2.09%). Such bacteria can also cause the so-called asymptomatic bacteriuria, whose treatment is empirical and based on broad-spectrum antibiotics. By analyzing the susceptibility profile of these microorganisms, it was possible to identify a trend towards the growth of strains resistant to fluoroquinolones and carbapenems. The development of protocols for the rational use of antimicrobials can be a step forward for evidence-based clinical management.

Keywords: antimicrobials, bacteriuria, urinary tract disease, *Escherichia coli*.

1 INTRODUÇÃO

Acometendo homens e mulheres de diferentes idades, a infecção do trato urinário (ITU) representa uma das infecções bacterianas mais recorrentes em humanos, onde, anualmente, cerca de 150 milhões de pessoas são diagnosticadas, elevando os custos na saúde pública em mais de seis bilhões de dólares e contribuindo para mais de treze mil mortes anualmente (AKOACHERE *et al.*, 2012; MEDINA-POLO *et al.*, 2015; KHOSHNOOD *et al.*, 2017; WALLER *et al.*, 2018; SINTSOVA *et al.*, 2019; LI *et al.*, 2022).

A ITU pode ser agravada por diferentes fatores, incluindo a virulência dos uropatógenos, fazendo com que os pacientes possam apresentar sintomas diferenciados e, conseqüentemente, esta infecção se torna responsável por cerca de sete milhões de visitas médicas, podendo chegar à marca de cem mil admissões hospitalares por ano (KUMAR *et al.*, 2015; KÖVES; WULLT, 2016; MAZZARIOL *et al.*, 2017; WALLER *et al.*, 2018; BAZZAZ *et al.*, 2021). Tal fato acaba por induzir a prescrição exacerbada de antibióticos, cujo tratamento passa a ser baseado em 15% dos antimicrobianos existentes (MAZZARIOL *et al.*, 2017; WALLER *et al.*, 2018).

No Brasil, as infecções do trato urinário correspondem a mais da metade dos casos avaliados (SANTOS *et al.*, 2018). Estima-se que as infecções do trato urinário acometam 50% das mulheres, ao menos uma vez na vida, sendo que, dentre elas, cerca de 20 a 30% apresentam infecções recorrentes dentro de 6 a 12 meses (AKOACHERE *et al.*, 2012; VAHLENSIECK *et al.*, 2016; GUGLIETTA *et al.*, 2017; BAZZAZ *et al.*, 2021).

Ressalta-se que a principal metodologia para o diagnóstico de uma ITU é baseada na cultura de urina, onde a análise dependerá do tipo de infecção, dos fatores de risco do paciente e da gravidade da infecção (KOLMAN, 2019). Aliado à urinocultura, cujo diagnóstico é quantitativo e se baseia na presença de bactéria na urina através da contagem de unidades formadoras de colônias (≥ 100.000 UFC/ml), o teste de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA) é a análise mais utilizada para identificação do perfil de susceptibilidade dos microrganismos frente a antibioticoterapia (KONEMAN *et al.*, 2018).

Além de causar bacteriúria assintomática, a *Escherichia coli* uropatogênica (UPEC) é o principal agente associado, correspondendo a cerca de 70 a 90% dos casos, onde, pelo menos, metade dos casos foram adquiridos em ambiente hospitalar (CORTESE *et al.*, 2018; RAMÍREZ-CASTILLO *et al.*, 2018; CAMPOS *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020). Não

obstante, outros uropatógenos podem ser identificados, como *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter* spp., *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp., *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* spp. (RODRIGUES; BARROSO, 2011; MCLELLAN; HUNSTAD, 2016; OLIVEIRA; SANTOS, 2018; DONKOR *et al.*, 2019; CHOORAMANI *et al.*, 2020).

Ainda assim, a antibioticoterapia empírica segue como principal tratamento de pacientes acometidos por infecções do trato urinário (STEFANIUK *et al.*, 2016; CANTÓN *et al.*, 2019; BADER *et al.*, 2020). Mesmo que o tratamento vise a erradicação da bactéria no trato urinário, o uso destes fármacos de forma experimental pode acarretar a chamada resistência bacteriana, onde os uropatógenos deixam de ser susceptíveis à ação dos antibióticos, aumentando a prevalência de microrganismos multirresistentes às drogas (STEFANIUK *et al.*, 2016; GOMILLA *et al.*, 2018; KRANZ *et al.*, 2018; MAJUMDER *et al.*, 2018; BADER *et al.*, 2020).

Por se tratar de uma grande preocupação para o futuro da saúde pública mundial, o monitoramento de bactérias resistentes, bem como o perfil de susceptibilidade das mesmas se torna extremamente relevante, principalmente no controle de infecções e na escolha adequada da terapia antimicrobiana, visando, assim, o uso racional destes fármacos e uma melhor qualidade no cuidado em saúde dos pacientes (BAIL *et al.*, 2017).

Visto isso, este trabalho tem como objetivo verificar as principais bactérias envolvidas e o perfil de resistência a antimicrobianos, obtidas através de laudos de uroculturas positivas em um hospital militar do Rio de Janeiro, no período de março de 2018 a março de 2020.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 ÁREA DE ESTUDO

Trata-se de um estudo retrospectivo, não-intervencional, realizado em um hospital militar localizado no Campo dos Afonsos, Rio de Janeiro – RJ, denominado Hospital de Aeronáutica dos Afonsos (HAAF), cujo recorte temporal é de março de 2018 a março de 2020.

2.2 OBTENÇÃO DAS AMOSTRAS

Os laudos obtidos foram de pacientes ambulatoriais e/ou internados no HAAF, referentes a amostras de cultura de urina cujas análises microbiológicas foram positivas para a presença de infecção urinária. Para cada amostra, foram registradas as seguintes variáveis: procedência, sexo, idade, origem e tipo da amostra (Infecção urinária ou bacteriúria), ano de coleta, agente etiológico e perfil de sensibilidade do patógeno aos antimicrobianos.

Todos os procedimentos microbiológicos foram realizados pela equipe do laboratório de análises clínicas do hospital, dentro do setor de bacteriologia, onde o processamento da amostra não ultrapassou duas horas desde sua coleta, onde a semeadura foi realizada a partir da técnica de esgotamento em estrias transversais, utilizando-se de uma alça descartável para cada amostra, em meio CLED e EMB.

O teste de sensibilidade foi realizado a partir da microdiluição em placa, utilizando o painel NC66 para bactérias Gram-negativas, com vinte e cinco antimicrobianos, através do sistema automatizado Macroscan - WalkAway® SL (BECKMAN COULTER), seguindo os critérios de padronização do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (2018), onde as cepas foram classificadas como resistentes ou sensíveis. Os antibióticos selecionados para a análise, bem como suas respectivas classes e siglas, podem ser encontrados no Quadro 1.

Quadro 1 – Antibióticos utilizados no teste de sensibilidade

CLASSE DE ANTIMICROBIANO	FÁRMACO	SIGLA
Quinolonas	Ácido Nalixídico	(NAL)
Aminoglicosídeos	Amicacina	(AMI)
Beta-lactâmicos	Amoxicilina/K Clavulanato	(AMC)
Beta-lactâmicos	Ampicilina	(AMP)
Beta-lactâmicos	Ampicilina/Sulbactam	(ASB)
Beta-lactâmicos	Aztreonam	(AZT)
Cefalosporina (1ª Geração)	Cefalotina	(CFL)
Cefalosporina (4ª Geração)	Cefepime	(CPE)
Cefalosporina (3ª Geração)	Cefotaxima	(CTX)
Cefalosporina (2ª Geração)	Cefoxitina	(CFO)
Cefalosporina (3ª Geração)	Ceftazidima	(CAZ)
Cefalosporina (2ª Geração)	Cefuroxima	(CXM)
Quinolonas	Ciprofloxacina	(CIP)
Carbapenêmicos	Ertapenem	(ERT)
Fosfônicos	Fosfomicina	(FOS)
Aminoglicosídeos	Gentamicina	(GEN)
Carbapenêmicos	Imipenem	(IPM)
Fluoroquinolonas (3ª Geração)	Levofloxacina	(LVX)
Fluoroquinolonas (2ª Geração)	Norfloxacina	(NOR)
Carbapenêmicos	Meropenem	(MER)
Nitrofuranos	Nitrofurantoína	(NIT)
Beta-lactâmicos	Piperacilina/Tazobactam	(PPT)
Gliciliclinas	Tigeciclina	(TIG)
Aminoglicosídeos	Tobramicina	(TOB)
Sulfonamidas	Trimetoprima/Sulfametoxazol	(SXT)

Fonte: Elaborado pelos autores (2023)

2.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DAS AMOSTRAS

Para inclusão das amostras, foram selecionados laudos de indivíduos a partir de 18 anos, de ambos os sexos, considerando resultado de urinocultura positivos para amostras de urina de jato médio ou coletadas por cateterismo vesical. Neste caso, as urinoculturas foram

consideradas positivas quando houve crescimento bacteriano superior a 100.000 unidades formadoras de colônia por mililitro de urina (10^5 UFC/mL).

No que se refere ao teste de sensibilidade aos antimicrobianos, as bactérias que apresentaram sensibilidade intermediária foram consideradas resistentes, aonde aquelas que fossem resistentes às cefalosporinas de terceira e/ou quarta geração foram consideradas produtoras de beta-lactamase, enquanto a produção de carbapenemase foi associada às bactérias que foram resistentes a qualquer carbapenêmico testado.

Não obstante, pacientes menores de 18 anos e/ou que apresentavam exames em duplicata, com o mesmo agente etiológico e perfil de sensibilidade foram excluídos da análise. Amostras que apresentaram crescimento de mais de um microrganismo e/ou contaminantes também foram retirados do banco de dados para este estudo.

2.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Dados descritivos, referentes às informações demográficas dos pacientes, bem como o perfil de sensibilidade dos patógenos isolados, foram compilados em uma planilha no Microsoft Excel®, cuja visualização gráfica se deu a partir do programa Qlik Sense® (QlikTech International AB, Pensilvânia USA 1993-2020).

Para a análise estatística, optou-se por realizar uma análise bivariada para correlação entre as variáveis demográficas e o tipo de amostras, utilizando o programa STATA versão 14 (StataCorp.2015. Stata Statistical Software: Release 14. College Station, TX; StataCorp LP). A comparação das variáveis foi realizada pelo teste de Qui-quadrado. Aquelas que apresentavam valores menores que cinco, optou-se por realizar o teste de Fischer. Foram consideradas proporções significativas estatisticamente aquelas com p valor menor que 0,05.

2.5 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Para a elaboração deste estudo, foram obedecidos todos os princípios éticos conforme a Resolução 466/12, do Conselho Nacional de Saúde, sendo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto – HUPE, Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ, pelo parecer consubstanciado 3.963.096, em 09 de abril de 2020.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O presente estudo totalizou 4809 laudos analisados, onde a incidência de urinocultura positiva foi de 17,1% (n=825), cujas amostras foram, majoritariamente, oriundas de pacientes

do sexo feminino (78%, $p \leq 0,05$). A Tabela 1 reúne as principais características demográficas identificadas, relacionando as amostras divididas em bacteriúria assintomática e ITU.

Tabela 1 - Características demográficas das uroculturas positivas entre março de 2018 e março de 2020.

Características Demográficas	Total	(%)	Bacteriúria (%)	ITU (%)	p-Valor
Amostras com Crescimento positivo	825	100,00	243 (29,45)	582 (70,55)	$\leq 0,05$
Sexo					
Feminino	650	78,79	202 (24,48)	448 (54,3)	$\leq 0,05$
Masculino	175	21,21	41 (4,97)	134 (16,24)	$\leq 0,05$
Origem					
Comunitária	639	77,45	231 (28)	408 (49,45)	$\leq 0,05$
Hospitalar	186	22,55	12 (1,45)	174 (21,09)	$\leq 0,05$
Agentes Etiológicos					
<i>Acinetobacter spp</i> MS	5	0,61	2 (0,24)	3 (0,36)	0,4
<i>Acinetobacter spp</i> RC	10	1,21	0 (0)	10 (1,21)	$\leq 0,05$
<i>Staphylococcus coagulase negativos oxaR</i>	11	1,33	7 (0,85)	4 (0,48)	0,3
<i>Staphylococcus coagulase negativos oxaS</i>	6	0,73	4 (0,48)	2 (0,24)	0,3
Enterobactérias ESBL +	94	11,39	22 (2,67)	72 (8,73)	0,06
Enterobactérias MS	551	66,79	167 (20,24)	384 (46,55)	0,6
Enterobactérias RC	56	6,79	9 (1,09)	47 (5,7)	$\leq 0,05$
<i>Enterococcus sp.</i> ampS	22	2,67	13 (1,58)	9 (1,09)	$\leq 0,05$
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina	2	0,24	1 (0,12)	1 (0,12)	0,7
<i>Staphylococcus aureus</i> sensível a meticilina	9	1,09	3 (0,36)	6 (0,73)	0,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ESBL +	6	0,73	0 (0)	6 (0,73)	0,06
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MS	28	3,39	6 (0,73)	22 (2,67)	0,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> RC	16	1,94	2 (0,24)	14 (1,7)	$\leq 0,05$
<i>Streptococcus sp.</i>	9	1,09	7 (0,85)	2 (0,24)	$\leq 0,05$
Perfil de Resistência de Bacilos Gram Negativos					
ESBL+	100	12,12	22 (2,67)	78 (9,45)	0,1
RC	82	9,94	11 (1,33)	71 (8,61)	$\leq 0,01$

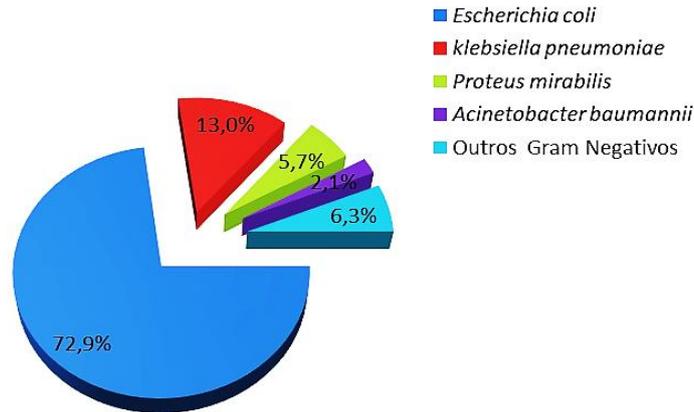
Legenda: MS = Multissensível; ESBL + = Produtora de β -lactamase de espectro estendido; RC = resistente a carbapenêmico.

Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

Nota-se, portanto, que a cerca de 70,5% das amostras foram identificadas como infecção do trato urinário (n=582) e 29,5% foram consideradas bacteriúria (n=243). No que tange a origem das amostras, 639 foram oriundas da comunidade, obtidas no âmbito ambulatorial (77,5%, $p \leq 0,05$), enquanto apenas 186 amostras (22,5%, $p \leq 0,05$) foram de origem hospitalar. Este estudo também corrobora para com o que é destacado na literatura, uma vez que 78,8% das amostras analisadas e que apresentavam ITU foram de pacientes do sexo feminino.

No que tange a identificação dos patógenos, a maior incidência foi de bactérias Gram-negativas (n= 766, 92,8%), sendo encontrados tanto na comunidade quanto no ambiente hospitalar. Destaca-se a presença de enterobactérias, representando cerca de 91,5% dos casos identificados (n=701), incluindo cepas de *Escherichia coli* (72,9%), *Klebsiella pneumoniae* (13%), *Proteus mirabilis* (5,7%), *Acinetobacter baumannii* (2,1%) e outras bactérias Gram-negativas (6,3%), como *Pseudomonas aeruginosa* (Figura 1).

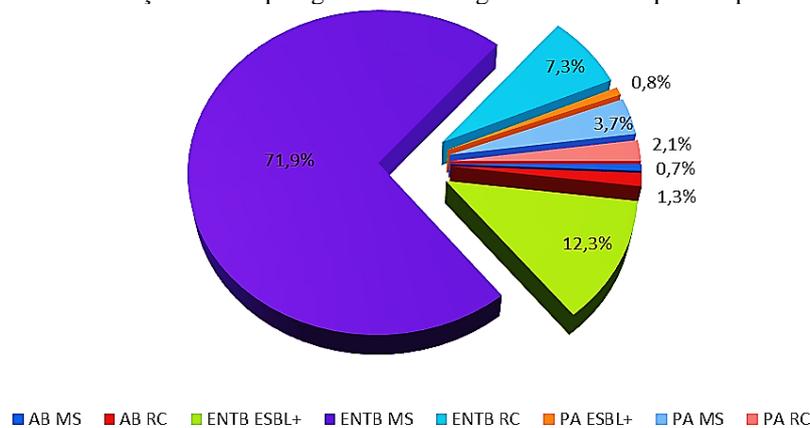
Figura 1 – Frequência de uropatógenos Gram-negativos isolados nas 766 amostras.



Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

Destas bactérias identificadas, cerca de 384 isolados (71,9%) foram considerados multissensíveis, ou seja, sensíveis a diferentes classes de antimicrobianos. Contudo, ainda que os fenótipos sensíveis tenham sido majoritários acometendo os pacientes tanto para bacteriúria, quanto para ITU, ressalta-se que bactérias resistentes a carbapenêmicos e produtoras de beta-lactamases de espectro estendido também foram encontradas (Figura 2).

Figura 2 – Distribuição dos uropatógenos Gram-negativos mais frequentes por fenótipos.

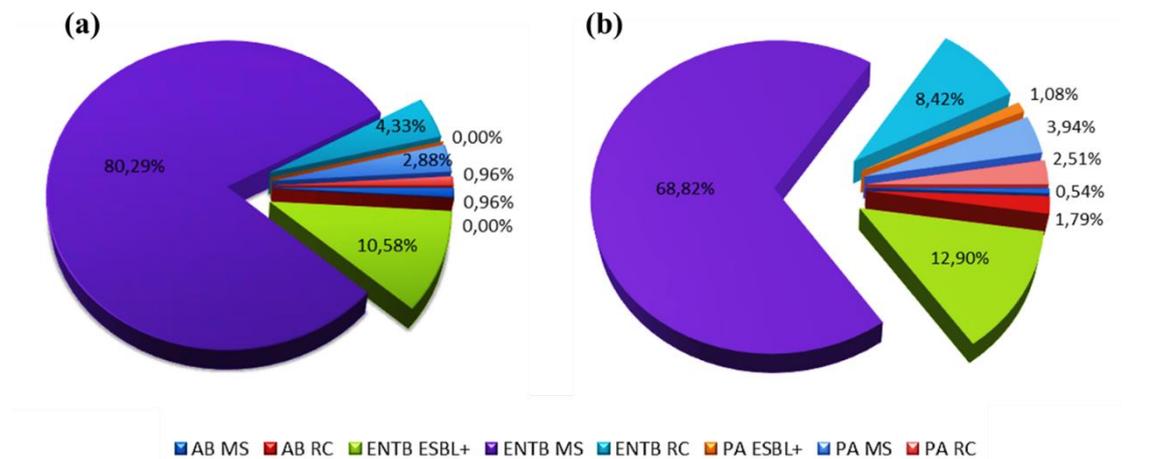


Legenda: ENTB MS = Enterobactéria Multissensível; ENTB ESBL + = Enterobactéria Produtora de β -lactamase de espectro estendido; ENTB RC = Enterobactéria resistente a carbapenêmico; PA MS = *Pseudomonas aeruginosa* Multissensível; PA RC = *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenêmico; AB RC = *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmico. Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

Ao analisarmos a etiologia dos agentes causadores de bacteriúria assintomática (n=208), conforme a Figura 3, foram encontrados 167 casos de enterobactérias multissensíveis (80,3%), 22 casos de enterobactérias produtoras de beta-lactamase de espectro estendido (10,6%), 9 enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos (4,3%) e 6 casos de *Pseudomonas aeruginosa* multissensível (2,9%).

Em contrapartida, para os pacientes acometidos por infecções do trato urinário (n=558, Figura 3b), foram encontrados 384 casos de enterobactérias multissensíveis (68,8%), 72 casos de enterobactérias produtoras de beta-lactamase de espectro estendido (12,9%), 47 pacientes acometidos por enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos (8,4%), 22 casos de *Pseudomonas aeruginosa* multissensíveis (3,9%), 14 casos de *Pseudomonas aeruginosa* resistente aos carbapenêmicos (2,5%), 6 casos de *Pseudomonas* sp. ESBL positiva (1,1%), 10 casos de *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenêmicos (1,8%) e 3 casos de *Acinetobacter baumannii* multissensíveis (0,5%).

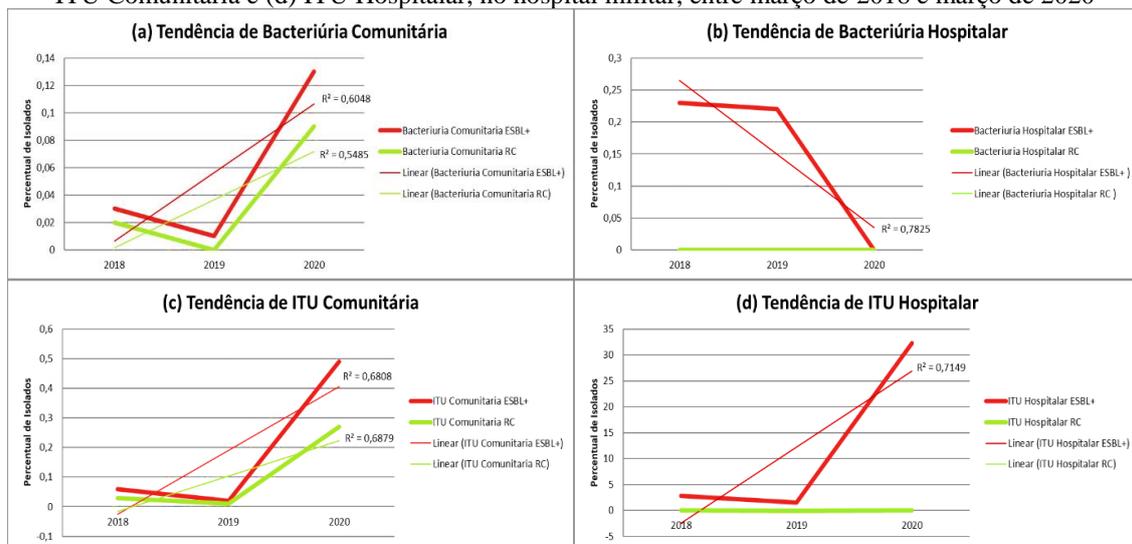
Figura 3 – Distribuição dos fenótipos mais frequentes em (a) bacteriúrias e (b) ITU do hospital militar



Legenda: ENTB MS = Enterobactérias Multissensível; ENTB ESBL + = Enterobactéria Produtora de β -lactamase de espectro estendido; ENTB RC = Enterobactéria resistente a carbapenêmico; PA MS=*Pseudomonas aeruginosa* Multissensível; PA RC=*Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenêmico; AB RC=*Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmico. Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

Baseado nestes resultados, é importante ressaltar que o avanço da resistência bacteriana na comunidade atendida pelo Hospital de Aeronáutica dos Afonsos (HAAF) demanda atenção, uma vez que há uma tendência ao aumento da resistência em casos de bacteriúria e ITU (Figura 4). Não obstante, infecções causadas por bactérias resistentes impactam direta e negativamente nas chances de cura do paciente, aumentando não só os custos hospitalares relacionados ao cuidado, mas também elevando as taxas de morbidade e mortalidade (SILVA, 2023).

Figura 4 – Tendência de resistência de isolados Gram-negativos em (a) BA Comunitária, (b) BA Hospitalar, (c) ITU Comunitária e (d) ITU Hospitalar, no hospital militar, entre março de 2018 e março de 2020



Legenda: ESBL + = Produtora de β -lactamase de espectro estendido; ITU = Infecção do trato urinário; RC = resistente a carbapenêmico. Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

A tendência negativa encontrada para a resistência bacteriana em casos de bacteriúria hospitalar, tal fato é justificada pelo fechamento das unidades de internação e centro de terapia intensiva (CTI) do hospital, uma vez que tais setores se encontravam em obras durante o período de 2019 a 2020, configurando, assim, uma limitação do estudo.

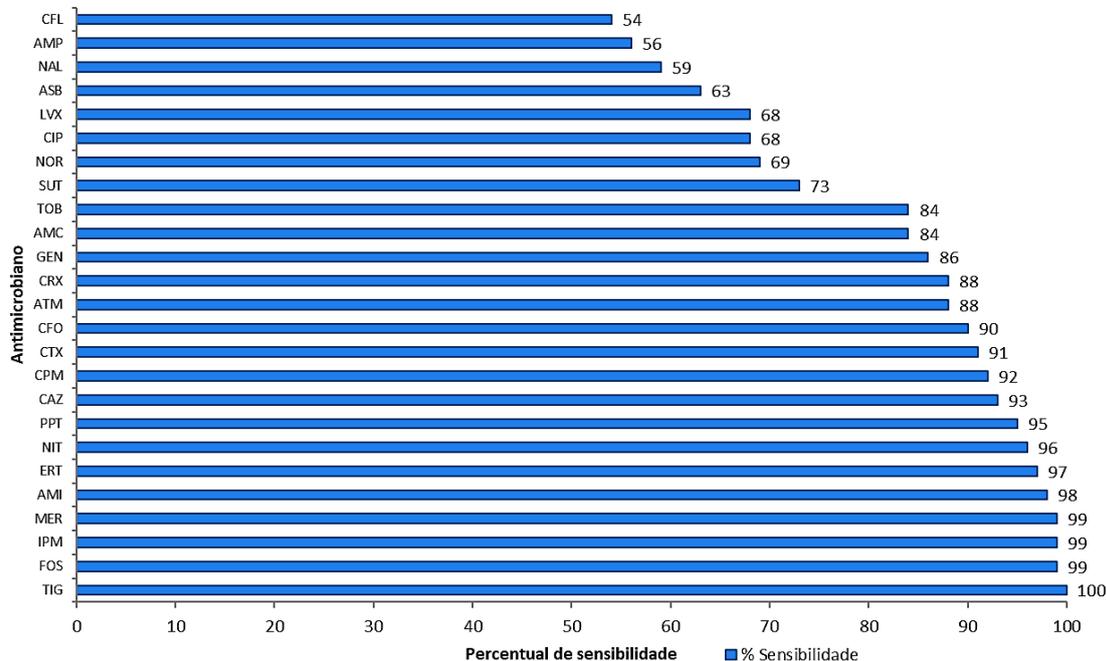
Conforme supracitado, a *Escherichia coli* foi a enterobactéria mais presente entre as cepas de isoladas nas amostras do HAAF, corroborando para com o relatado na literatura (MACHADO *et al.*, 2019; PEREIRA *et al.*, 2019; CHIBELEAN *et al.*, 2020; CHOORAMANI *et al.*, 2020; TIGABU *et al.*, 2020). Não obstante, apesar de, normalmente, apresentar baixa patogenicidade, a *E. coli* apresenta uma grande capacidade de acumular genes de resistência, sendo capaz de até mesmo difundir estas informações genéticas à outras bactérias Gram negativas, facilitando sua disseminação em populações susceptíveis (FARIA *et al.*, 2022).

No presente estudo, cerca de 552 amostras de *E. coli* foram isoladas, principalmente de pacientes do sexo feminino (n= 452; 86,6%) cuja idade era acima de 60 anos (n=349; 66,8%). Outrossim, por se tratar de uma enterobactéria comum da microbiota intestinal de humanos e animais (FARIAS *et al.*, 2022), a *E. coli* uropatogênica (UPEC) é uma das principais causadoras de ITU e bacteriúrias assintomáticas, principalmente por cepas resistentes, principalmente produtoras de ESBL (CAMPOS *et al.*, 2020).

Ressalta-se ainda que o tratamento empírico da bacteriúria assintomática foi reconhecido como um fator importante para o uso indiscriminado de antimicrobianos, que pode resultar no agravamento da resistência bacteriana através da seleção de cepas resistentes (NICOLLE *et al.*, 2019; SILVA, 2023). Todavia, dentre os isolados de *E. coli* oriundos de

amostras de BA, foi possível observar um perfil de resistência baixo, sendo majoritariamente multissensíveis (Figura 5).

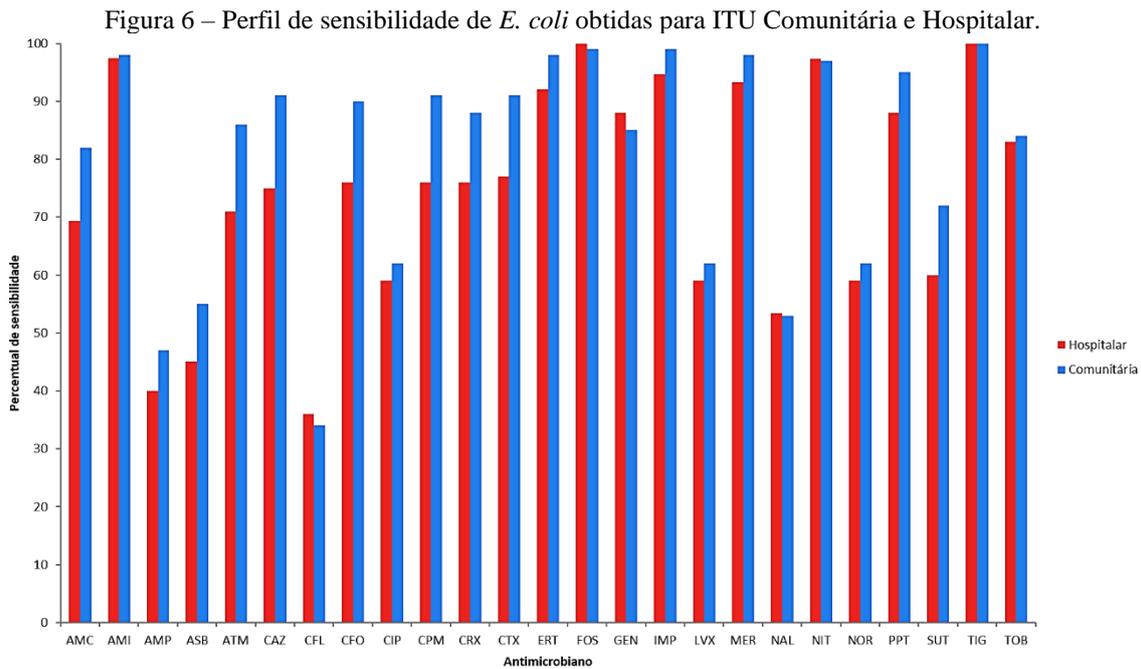
Figura 5 – Perfil de sensibilidade de *E. coli* obtidas para bacteriúria assintomática.



Legenda: NAL = Ácido Nalidíxico; AMI = Amicacina; AMC = Amoxicilina/Clavulanato; AMP = Ampicilina/Sulbactam; AMP = Ampicilina; ATM = Aztreonam; CFL = Cefalotina; COM = Cefepima; CTX = Cefotaxima; CFO = Cefoxitina; CAZ = Ceftazidima; CRX = Cefuroxima; CIP = Ciprofloxacina; ERT = Ertapenem; FOS = Fosfomicina; GEN = Gentamicina; IPM = Imipenem; LVX = Levofloxacina; MER = Meropenem; NIT = Nitrofurantoína; NOR = Norfloxacina; PPT = Piperacilina/Tazobactam; TIG = Tigeciclina; TOB = Tobramicina; SUT = Trimetoprim/Sulfametoxazol. Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

A partir disso, nota-se que o Ácido Nalidíxico (59%), a Ampicilina (56%) e a Cefalotina (54%) foram os antimicrobianos com menores taxas de sensibilidade, podendo considerá-los menos eficazes, quando comparados aos outros fármacos testados. Em contrapartida, Tigeciclina (100%), Fosfomicina (99%) e Imipenem (99%) foram os antimicrobianos com maiores taxas de sensibilidade, portanto, os mais eficazes para as cepas de *E. coli* encontradas em pacientes com bacteriúria assintomática.

Acerca dos resultados obtidos para ITU, a Figura 6 traz o perfil de sensibilidade de *E. coli* frente a diferentes antimicrobianos testados no HAAF, onde fármacos como Tigeciclina, Fosfomicina (99%), Imipenem (99%), Meropenem (99%), Amicacina (98%), Ertapenem e nitrofurantoína (97%) apresentaram as maiores taxas de sensibilidade



Legenda: NAL = ÁcidoNalidíxico; AMI = Amicacina; AMC = Amoxicilina/Clavulanato; AMP = Ampicilina/Sulbactam; AMP = Ampicilina; ATM = Aztreonam; CFL= Cefalotina; COM = Cefepima; CTX = Cefotaxima; CFO = Cefoxitina; CAZ = Ceftazidima; CRX = Cefuroxima; CIP = Ciprofloxacina; ERT = Ertapenem; FOS = Fosfomicina; GEN = Gentamicina; IPM = Imipenem; LVX = Levofloxacina; MER = Meropenem; NIT = Nitrofurantóina; NOR = Norfloxacin; PPT = Piperacilina/Tazobactam; TIG = Tigeciclina; TOB = Tobramicina; SUT = Trimetoprim/Sulfametoxazol. Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

Ao compararmos os resultados obtidos para as amostras comunitárias com as amostras hospitalares, há uma redução na eficácia do tratamento em casos de ITU nosocomiais para a maioria dos antimicrobianos testados, o que corrobora para com a presença majoritária de cepas ESBL positivas (18,6%) e resistentes a carbapenêmicos (9,3%) nos hospitais, enquanto, para as amostras comunitárias, foram encontrados apenas 8,8% de isolados de ESBL positiva e 3,7% de isolados resistentes aos carbapenêmicos.

Por fim, o presente estudo destaca a importância de saber discriminar casos de bacteriúria assintomática de infecções do trato urinário, a fim de favorecer avanços no manejo clínico, visando o uso racional dos antimicrobianos e, conseqüentemente, minimizar o impacto destes para a resistência bacteriana. Além disso, torna-se necessária a elaboração de uma rede de informação atualizada, cujos dados referentes aos padrões de resistência antimicrobiana permitirão uma decisão terapêutica cada vez mais efetiva e baseada em evidências,

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base em tudo que foi descrito e apresentado nesse artigo, é de extrema importância diferenciar casos de bacteriúria assintomática de infecções do trato urinário, uma vez que foi possível identificar o avanço da resistência aos antimicrobianos, onde os uropatógenos se

mostraram resistentes, principalmente, ao tratamento baseado em fluoroquinolonas e carbapenêmicos, antibióticos de amplo espectro que são utilizados empiricamente em casos de bacteriúria assintomática. Tal panorama evidencia, portanto, a atenção da comunidade médica quanto a sua prescrição exacerbada e indiscriminada, onde programas de gestão e gerenciamento de antimicrobianos podem auxiliar na redução do impacto da resistência bacteriana a longo prazo. Por fim, os autores ressaltam a necessidade da elaboração de uma rede de informação, cujos dados referentes aos padrões de resistência antimicrobiana sejam constantemente atualizados, favorecendo a tomada de decisão baseada em evidências.

REFERÊNCIAS

- AKOACHERE, J.T.K. *et al.* Etiologic profile and antimicrobial susceptibility of community-acquired urinary tract infection in two Cameroonian towns. **BMC Research notes**, v. 5, n. 1, p. 1-8, 2012.
- BADER, M. S. *et al.* Treatment of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance and new antimicrobial agents. **Postgraduate medicine**, v. 132, n. 3, p. 234-250, 2020.
- BAIL, L. *et al.* Perfil de sensibilidade de bactérias isoladas em uroculturas de pacientes atendidos em um hospital brasileiro. **Cadernos da Escola de Saúde**, v. 17, n. 2, p. 52-60, 2017.
- BAZZAZ, B.S.F. *et al.* Deep insights into urinary tract infections and effective natural remedies. **African Journal of Urology**, v. 27, n. 1, p. 1-13, 2021.
- CAMPOS, A.C.C. *et al.* Resistance and virulence properties of extraintestinal pathogenic *E. coli* causing nosocomial-and community-acquired urinary tract infections in hospitalized patients in Rio de Janeiro, Brazil. Preprints.org 2020, 2020090655. DOI: <https://doi.org/10.20944/preprints202009.0655.v1>. Acesso em: 18 mai. 2023.
- CANTÓN, R. *et al.* Monitoring the antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms involved in intraabdominal and urinary tract infections recovered during the SMART study (Spain, 2016 and 2017). **Revista Española de Quimioterapia**, v. 32, n. 2, p. 145, 2019.
- CHIBELEAN, C.B. *et al.* A clinical perspective on the antimicrobial resistance spectrum of uropathogens in a Romanian male population. **Microorganisms**, v. 8, n. 6, p. 848, 2020.
- CHORAMANI, G., *et al.* Prevalence and antimicrobial sensitivity pattern of bacteria causing urinary tract infection; study of a tertiary care hospital in North India. **Clinical Epidemiology and Global Health**, v. 8, n. 3, p. 890-893, 2020.
- CORTESE, Y. J. *et al.* Review of catheter-associated urinary tract infections and in vitro urinary tract models. **Journal of healthcare engineering**, 2018.
- DONKOR, E. S. *et al.* Community acquired urinary tract infections among adults in Accra, Ghana. **Infection and Drug Resistance**, p. 2059-2067, 2019.
- FARIA, R.S.A. *et al.* Perfil de resistência à antimicrobianos da classe dos Beta-lactâmicos e Aminoglicosídeos em cepas de *Escherichia coli* isoladas entre janeiro de 2015 e dezembro de 2018. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 7, p. 51673-51691, 2022.
- GOMILA, A. *et al.* Predictive factors for multidrug-resistant gram-negative bacteria among hospitalised patients with complicated urinary tract infections. **Antimicrobial Resistance & Infection Control**, v. 7, n. 1, p. 1-11, 2018.
- GUGLIETTA, A. Recurrent urinary tract infections in women: risk factors, etiology, pathogenesis and prophylaxis. **Future microbiology**, v. 12, n. 3, p. 239-246, 2017.
- KHOSHNOOD, S. *et al.* Drug-resistant gram-negative uropathogens: A review. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 94, p. 982-994, 2017.

KOLMAN, K. B. Cystitis and pyelonephritis: diagnosis, treatment, and prevention. **Primary Care: Clinics in Office Practice**, v. 46, n. 2, p. 191-202, 2019.

KONEMAN, E. *et al.* **Diagnóstico Microbiológico: Texto e Atlas Colorido**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p. 143-150, 2018.

KÖVES, B.; WULLT, B. The roles of the host and the pathogens in urinary tract infections. **European Urology Supplements**, v. 15, n. 4, p. 88-94, 2016.

KRANZ, J. *et al.* The 2017 update of the German clinical guideline on epidemiology, diagnostics, therapy, prevention, and management of uncomplicated urinary tract infections in adult patients. Part II: therapy and prevention. **Urologia internationalis**, v. 100, n. 3, p. 271-278, 2018.

KUMAR, S. *et al.* Urinary tract infections. **Disease-a-Month**, v. 61, n. 2, p. 45-59, 2015.

LI, T. *et al.* Efficacy and safety of tailin formulation combined with continuous low-dose antibiotic therapy in patients with recurrent urinary tract infection: A multicenter, randomized, controlled clinical trial. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, 2022.

MACHADO, A. D. *et al.* Prevalência de infecção urinária em um laboratório de análises clínicas da cidade de Jaraguá do Sul, SC, no ano de 2017. **Rev. Bras. Análises Clínicas**, v. 51, p. 213-218, 2019.

MAJUMDER, M. I. *et al.* A follow up study of bacteriology and antibiotic sensitivity pattern of urinary tract infection in a tertiary care hospital in Bangladesh. **Journal Bacteriology and Parasitology**, v. 9, n. 1, p. 334, 2018.

MAZZARIOL, A. *et al.* Multi-drug-resistant Gram-negative bacteria causing urinary tract infections: a review. **Journal of Chemotherapy**, v. 29, n. sup1, p. 2-9, 2017.

MCLELLAN, L. K.; HUNSTAD, D. A. Urinary tract infection: pathogenesis and outlook. **Trends in molecular medicine**, v. 22, n. 11, p. 946-957, 2016.

MEDINA-POLO, J. *et al.* Infecciones urinarias adquiridas en la comunidad que requieren hospitalización: factores de riesgo, características microbiológicas y resistencia a antibióticos. **Actas Urológicas Españolas**, v. 39, n. 2, p. 104-111, 2015.

NICOLLE, Lindsay E. *et al.* Clinical practice guideline for the management of asymptomatic bacteriuria: 2019 update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, v. 68, n. 10, p. e83-e110, 2019.

OLIVEIRA, S.M.; SANTOS, L.L.G. Infecção do trato urinário: estudo epidemiológico em prontuários laboratoriais/Urinary tract infection: epidemiological study in laboratorial records/Infección del trato urinario: estudio epidemiológico en prontuarios de laboratorio. **Journal Health NPEPS**, v. 3, n. 1, p. 198-210, 2018.

PEREIRA, P.M.B.; *et al.* Prevalência e caracterização da infecção do trato urinário inferior em mulheres atendidas na atenção primária de saúde. **Revista Brasileira de Educação e Saúde**, v. 9, n. 1, p. 37-42, 2019.

RAMÍREZ-CASTILLO, F. Y. *et al.* An evaluation of multidrug-resistant *Escherichia coli* isolates in urinary tract infections from Aguascalientes, Mexico: cross-sectional study. **Annals of clinical microbiology and antimicrobials**, v. 17, n. 1, p. 1-13, 2018.

RODRIGUES, F.J.B.; BARROSO, A.P.D. Etiologia e sensibilidade bacteriana em infecções do tracto urinário. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**, v. 29, n. 2, p. 123-131, 2011.

SANTOS, C.C. *et al.* Prevalência de infecções urinárias e do trato genital em gestantes atendidas em Unidades Básicas de Saúde. **Revista de Ciências Médicas**, v. 27, n. 3, p. 101-113, 2018.

SILVA, L.O.P. **Aspectos gerais da COVID-19 e as possíveis consequências do uso indiscriminado de antimicrobianos durante a pandemia no Brasil**. Dissertação (Mestrado em Ciências), Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, 116f., Rio de Janeiro, 2023.

SINTSOVA, A. *et al.* Genetically diverse uropathogenic *Escherichia coli* adopt a common transcriptional program in patients with UTIs. **Elife**, v. 8, p. e49748, 2019.

STEFANIUK, E. *et al.* Etiology and antibiotic susceptibility of bacterial pathogens responsible for community-acquired urinary tract infections in Poland. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 35, n. 8, p. 1363-1369, 2016.

TIGABU, A. *et al.* Prevalence of asymptomatic bacteriuria and antibiotic susceptibility patterns of bacterial isolates among cancer patients and healthy blood donors at the University of Gondar Specialized Hospital. **International Journal of Microbiology**, v. 2020, 2020.

VAHLENSIECK, W. *et al.* Management of uncomplicated recurrent urinary tract infections. **European Urology Supplements**, v. 15, n. 4, p. 95-101, 2016.

WALLER, T. A. *et al.* Urinary tract infection antibiotic resistance in the United States. **Primary Care: Clinics in Office Practice**, v. 45, n. 3, p. 455-466, 2018.

ZHANG, Y. *et al.* Murine SIGNR1 (CD209b) Contributes to the Clearance of Uropathogenic *Escherichia coli* During Urinary Tract Infections. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 9, p. 457, 2020.