



# Resistência bacteriana em ITU comunitárias: importância da análise periódica das uroculturas para tratamento adequado

Ana Flávia Parreira de Moraes<sup>1</sup>, Murilo Henrique Fabri Tomazini<sup>1</sup>, Milena Cristina de Paula<sup>2</sup>, Maria Auxiliadora Mancilha Carvalho Pedigone<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade de Franca, São Paulo, Brasil

<sup>2</sup>Fundação Santa Casa de Misericórdia de Franca, São Paulo, Brasil

## RESUMO

**Introdução:** A etiopatogenia das infecções do trato urinário (ITU) comunitárias envolve fatores como virulência e resistência antimicrobiana. O germe mais prevalente nessas infecções é a *Escherichia coli*, seguido por *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* e *Proteus mirabilis*. O tratamento com antimicrobianos pode resultar em microrganismos resistentes (Multi-R). **Objetivo:** Analisar germes prevalentes em uroculturas, comparar o padrão de resistência dos 3 principais microrganismos isolados e mostrar a importância da análise periódica das uroculturas para o tratamento. **Materiais e Métodos:** Estudo descritivo, retrospectivo, transversal e analítico, baseado em resultados de uroculturas realizadas em um ambulatório médico do Sistema Único de Saúde (SUS), obtidos através de um banco de dados anônimo, entre janeiro de 2015 a dezembro 2018. Foi apurada uma média das taxas de resistência e realizada análise estatística comparando o perfil de resistência aos antimicrobianos utilizados no tratamento empírico. **Resultados:** 1.272 uroculturas positivas, com *E. coli* em 70% das amostras, *K. pneumoniae*, 11,4% e *P. mirabilis*, 4%, num total de 21,3% de Multi-R. Observou-se diferença significativa nas taxas de resistência dos germes frente aos antimicrobianos.

**Palavras-chave:** Infecções comunitárias adquiridas, infecções urinárias, resistência microbiana a medicamentos.

## ABSTRACT

**Introduction:** The etiopathogeny of community-acquired Urinary tract infection (UTI) involves features as virulence and antibiotic resistance. The most prevalent germ in UTI is *Escherichia coli*, followed by *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* e *Proteus mirabilis*. The treatment based on antibiotics can lead to resistant microorganisms (Multi-R). **Aim:** To analyse the prevalent germs isolated from urocultures, comparing the resistance pattern of the 3 most common isolated microorganisms and to show the importance of a periodic analysis of these exams for treatment. **Material and Methods:** Descriptive, retrospective, transversal and analytic study based on urocultures performed in an outpatient clinic from the Sistema Único de Saúde (SUS), compiled from an anonymous database, in the period between January 2015 and December 2018. An average was made from the resistance rates found and also a statistic analysis comparing the antibiotic used for the empiric treatment. **Results:** 1.272 positive urocultures, *E. coli* representing 70% of these, *K. pneumoniae*, 11,4% and *P. mirabilis* ,4%, 21,3% were considered Multi-R. There was significant difference between the resistance rates presented by these microorganisms face to antibiotics.

**Keywords:** Acquired community infections, urinary infections, microbial resistance to drugs.

## INTRODUÇÃO

Infecção do trato urinário (ITU) é um termo utilizado para definir as infecções que envolvem qualquer parte do trato urinário<sup>1</sup>. É uma das infecções mais comuns no atendimento primário aos pacientes. A etiopatogenia envolve fatores relacionados ao microrganismo, tais como virulência e resistência a antimicrobianos, e fatores do hospedeiro, sendo os mais importantes: idade, fatores comportamentais, diabetes melito, lesão espinhal, cateterização vesical e gravidez<sup>2</sup>.

Os microrganismos podem invadir o trato urinário pela via ascendente, via hematogênica e via linfogênica, sendo a via ascendente a mais comum. O fato de a ITU ser mais frequente em mulheres do que em homens ressalta a importância da via ascendente, dado que a uretra feminina é mais curta e está mais próxima a áreas densamente colonizadas, como a região vulvar e perianal<sup>3</sup>.

O germe mais prevalente nas ITU comunitárias é a *E.coli*, responsável por 80 a 90% das infecções, e o *Staphylococcus saprophyticus* por 10 a 20% dos casos em mulheres jovens. Enterobactérias, como *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* e *Proteus mirabilis* são incomuns. Quanto aos germes na ITU relacionada à assistência à saúde, a prevalência de *E.coli* diminui, mesmo que ainda seja a causa mais frequente, e aumenta a incidência de *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Enterococcus faecalis* e fungos, principalmente *Candida spp.*<sup>3</sup>.

Em relação à idade, na população idosa, o risco de ITU está correlacionado à dificuldade de controle urinário (prostatismo em homens e incontinência em mulheres), além do uso de cateteres urinários, observando-se que a *Escherichia coli* representa menos de 50% dos agentes de ITU nesta população. Dentre os fatores comportamentais, destaca a atividade sexual e uso de espermicidas (aumentam a colonização por *E.coli*)<sup>2</sup>.

O diagnóstico de uma ITU é baseado em investigação clínico-laboratorial e depende de fatores de risco individuais. Porém, as infecções complicadas podem exigir exames de imagem precoces, e o encaminhamento para atendimento de urgência ou hospitalização, a fim de evitar a evolução para sepse urinária<sup>4</sup>.

Pacientes portadores de ITU sintomática são

usualmente tratados com antimicrobianos, os quais podem alterar, a longo prazo, a microbiota da vagina e do trato gastrointestinal, levando ao aparecimento de microrganismos multirresistentes (multi-R), que poderão substituir a microbiota nativa<sup>5</sup>.

Os microrganismos podem apresentar variadas formas de aquisição de resistência frente aos antimicrobianos, dentre elas, pode-se citar as mutações que provocam elevações da concentração inibitória mínima a níveis muito altos, exigindo, assim, concentrações do antimicrobiano que não seriam clinicamente toleradas; mutações que levam a uma resistência intermediária, por vezes com mutações subsequentes que poderiam resultar em resistência plena; assim como a resistência adquirida por meio de plasmídeos. Os três mecanismos principais pelos quais as bactérias podem se tornar resistentes aos antimicrobianos são: alteração do sítio de ação; degradação da droga; e diminuição da permeabilidade ou efluxo ativo, que é o bombeamento do antimicrobiano para fora da célula bacteriana<sup>3</sup>.

O tratamento antimicrobiano utilizado é inicialmente empírico e dirigido aos uropatógenos prevalentes, sendo a *Escherichia coli* o uropatógeno predominante nas ITU agudas não complicadas adquiridas na comunidade. Os antimicrobianos mais comumente utilizados são das classes das quinolonas, nitrofurans, cefalosporinas e sulfonamidas (SMX-TMP), que serão mantidos ou não de acordo com a melhora clínica e o resultado da urocultura e antibiograma<sup>2</sup>.

No caso da *E.coli*, em algumas regiões do Brasil, a taxa de resistência a SMX+TMP pode chegar a 30%, inviabilizando seu uso no tratamento de cistites. A alta taxa de resistência da *E. coli* também à ampicilina e à amoxicilina, impossibilita o uso dessas drogas como primeira escolha<sup>3</sup>.

Quanto à duração do tratamento, na terapia convencional utiliza-se antimicrobianos por 7 a 10 dias nos pacientes com histórico de ITU por microrganismos resistentes a antimicrobianos, nos idosos, diabéticos, imunossuprimidos e ITU complicada. A terapia rápida é realizada em dose única, ou por três dias, já tendo sido comprovado que a maioria das mulheres com ITU baixa apresenta somente infecção de mucosa superficial e podem ser tratadas com cursos rápidos de antimicrobianos<sup>3</sup>.

Após a terapêutica com o antimicrobiano

escolhido, confirma-se a cura através do encontro de urocultura negativa no exame de seguimento, coletado durante o tratamento e após 1 a 2 semanas do término deste<sup>3</sup>.

## OBJETIVOS

Analisar comparativamente os germes prevalentes nas uroculturas realizadas de pacientes ambulatoriais no período de 2015 a 2018, e comparar o padrão de resistência dos 3 principais microrganismos isolados nestas uroculturas durante o período de estudo.

## MATERIAL E MÉTODOS

Estudo descritivo, retrospectivo, transversal e analítico, a respeito dos três germes prevalentes e seus perfis de sensibilidade nas uroculturas realizadas em um ambulatório médico de atendimento secundário do Sistema Único de Saúde (SUS). Os resultados das uroculturas foram obtidos através de um banco de dados anônimo, e o estudo foi realizado em uma cidade do interior de São Paulo, no período de janeiro de 2015 a dezembro 2018.

Foram consideradas positivas as uroculturas com contagem de colônias  $\geq 100.000$  unidades formadoras de colônia (UFC)/ml. O antibiograma foi realizado manualmente pelo método de difusão em ágar Mueller-Hinton<sup>6</sup>, previamente semeado juntamente com a bactéria-teste.

O critério de definição de bactéria multirresistente (Multi-R) adotado para as amostras analisadas no presente estudo foi: cepas de *E. coli*, *K. pneumoniae* e *P. mirabilis* que apresentaram resistência a pelo menos dois antimicrobianos dos grupos: – aminoglicosídeos (gentamicina, amicacina), cefalosporinas de 3<sup>a</sup> (cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidime) ou 4<sup>a</sup> gerações (cefepime) e quinolonas (ciprofloxacina, levofloxacina), critério estabelecido na Instituição responsável pela realização das uroculturas e antibiogramas analisados no presente estudo, e baseado na prevalência local das bactérias multirresistentes e a perspectiva histórica da resistência aos antimicrobianos.

A partir das taxas de resistência detectadas neste estudo foi sintetizada uma média aproximada representando todo o período estudado, a fim de se

identificar a maior e a menor taxa de resistência bacteriana aos antimicrobianos testados.

Em relação à análise estatística, para a comparação dos grupos foi utilizado o teste ANOVA, para dados que seguem distribuição normal, e os testes não paramétricos de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis para dados que não seguem normalidade. O nível de significância adotado foi de 5%.

## RESULTADOS

Ao longo dos quatro anos foram realizadas 8.261 uroculturas, das quais 15,4% foram positivas e, entre as uroculturas positivas, 21,3% mostraram crescimento de bactérias multirresistentes, conforme os critérios estabelecidos para este estudo. Os resultados obtidos anualmente estão demonstrados a seguir na Tabela 1.

Observou-se que, nestes quatro anos, a *Escherichia coli* foi a bactéria prevalente nas uroculturas, representando 74% dos patógenos isolados em 2015; 71% em 2016; 70% em 2017 e 66,5% em 2018, seguida pela *Klebsiella pneumoniae*, com 13% em 2015, 11% em 2016, 13% em 2017 e 11,4% em 2018. Em terceiro lugar *Proteus mirabilis*, com 4% de positividade nos três primeiros anos e 5% no ano de 2018, como demonstrado abaixo na Tabela 2.

**Tabela 1.** Uroculturas realizadas no período de 2015-2018.

Ano	Total de culturas (n)	Positivas (%)
2015	1.755	16,4
2016	1.935	14,5
2017	1.911	14,9
2018	2.660	15,7

**Tabela 2.** Germes pevalentes isolados nas uroculturas no período de 2015-2018.

Germes	(n)	(%)
<b>Total</b>	8.261	100,0
<b>Positivas</b>	1.272	15,4
<i>E.coli</i>	892	70,0
<i>K.pneumoniae</i>	142	11,4
<i>P.mirabilis</i>	51	4,0

Os demais agentes etiológicos identificados nas outras 187 uroculturas, representando 14,6% das amostras positivas, não foram analisados neste estudo.

Em relação à média de resistência bacteriana aos antibióticos testados nos quatro anos estudados, verificou-se que, os três antimicrobianos aos quais a *Escherichia coli* não apresentou resistência significativa, foram: Amicacina (média de 4,5% de resistência nos 4 anos analisados), Gentamicina (15%) e Amoxicilina + Ácido clavulânico (17%). Por outro lado, os três antimicrobianos aos quais esta bactéria apresentou os maiores percentuais de resistência foram: Ampicilina (resistência detectada em 68,5% das amostras), Ácido nalidíxico (60%) e Sulfametoazol + Trimetoprima (50,5%), como demonstrado abaixo na Tabela 3.

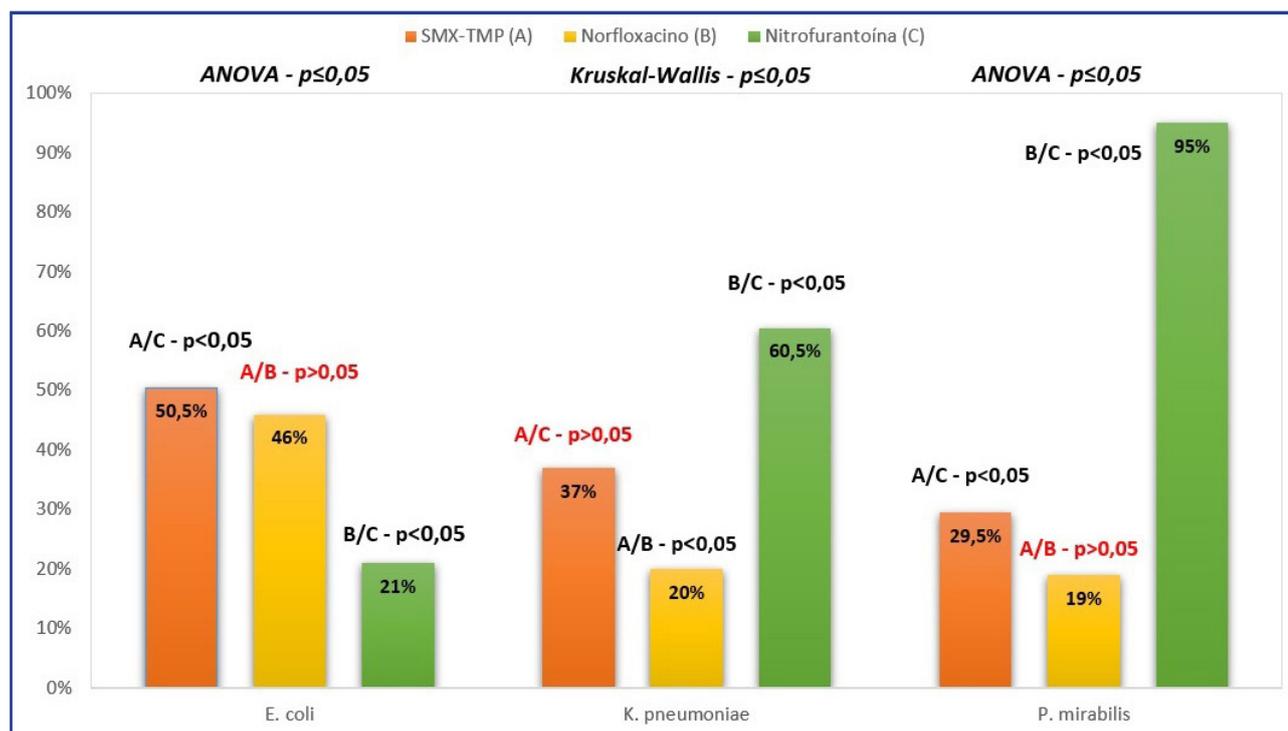
Quanto à resistência antimicrobiana média apresentada pela *Klebsiella pneumoniae*, os três antimicrobianos aos quais os percentuais de resistência mostraram-se menores foram: à Amicacina (0,5%), Gentamicina (11,5%), Ciprofloxacino (19,5%). Os três antibióticos aos quais apuraram-se as maiores taxas de resistências foram: à Ampicilina (100%), Nitrofurantoína (60,5%), como demonstrado abaixo na Tabela 3, e Ampicilina + Sulbactam (41,5%).

Quanto à terceira bactéria prevalente, *Proteus mirabilis*, estas apresentaram os menores percentuais de resistência à Amicacina (4%), Norfloxacino (19%), como demonstrado abaixo na Tabela 3, e Gentamicina (19,5%), porém apresentaram resistência acentuada à Cefalexina (45%), sendo 100% resistentes à ampicilina e à nitrofurantoína, uma vez que o *P. mirabilis* é intrinsecamente resistente a esses dois antimicrobianos<sup>7,8</sup>.

A análise comparativa das bactérias resistentes aos antibióticos SMX-TMP, Norfloxacino e Nitrofurantoína, excluindo as cepas Multi-R, ao longo do período deste estudo revelou que, em relação à *E.coli*, houve diferença estatisticamente significativa na sua taxa de resistência frente aos 3 antibióticos citados (teste de ANOVA/  $P=0,01$ ). Na análise interpares pelo teste de Tukey, foi apurada diferença significativa entre SMX-TMP e Nitrofurantoína ( $P=0,01$ ) e entre o Norfloxacino e Nitrofurantoína ( $P=0,03$ ). Não foi observada diferença significativa da resistência entre o SMX-TMP e o Norfloxacino ( $P=0,86$ ), como demonstrado abaixo no Figura 1.

**Tabela 3.** Resistência bacteriana aos antimicrobianos no tratamento empírico das ITU comunitária de 2015-2018 (excluídas amostras Multi-R).

Microorganismo	SMX-TMP (%)	Norfloxacino (%)	Nitrofurantoína (%)
<i>E.coli</i>	50,5	46,0	21,0
<i>K.pneumoniae</i>	37,0	20,0	60,5
<i>P.mirabilis</i>	29,5	19,0	100,0



**Figura 1.** Resistência bacteriana aos antimicrobianos de escolha no tratamento empírico das ITU comunitária; de 2015-2018 (excluídas amostras Multi-R).

A mesma análise em relação às cepas resistentes de *K. pneumoniae*, excluídas as “Multi-R”, mostrou também, quando empregado o teste de Kruskal-Wallis, diferença estatisticamente significativa na resistência quando comparados os 3 antibióticos já citados acima ( $P \leq 0,01$ ). A análise interpares pelo teste de Mann-Whitney evidenciou diferença significativa entre o SMX-TMP e o Norfloxacino ( $P=0,02$ ), e entre o Norfloxacino e a Nitrofurantoína ( $P=0,02$ ). No entanto, não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa na resistência bacteriana quando comparados SMX-TMP e Nitrofurantoína ( $P=0,05$ ), como demonstrado abaixo no Figura 1.

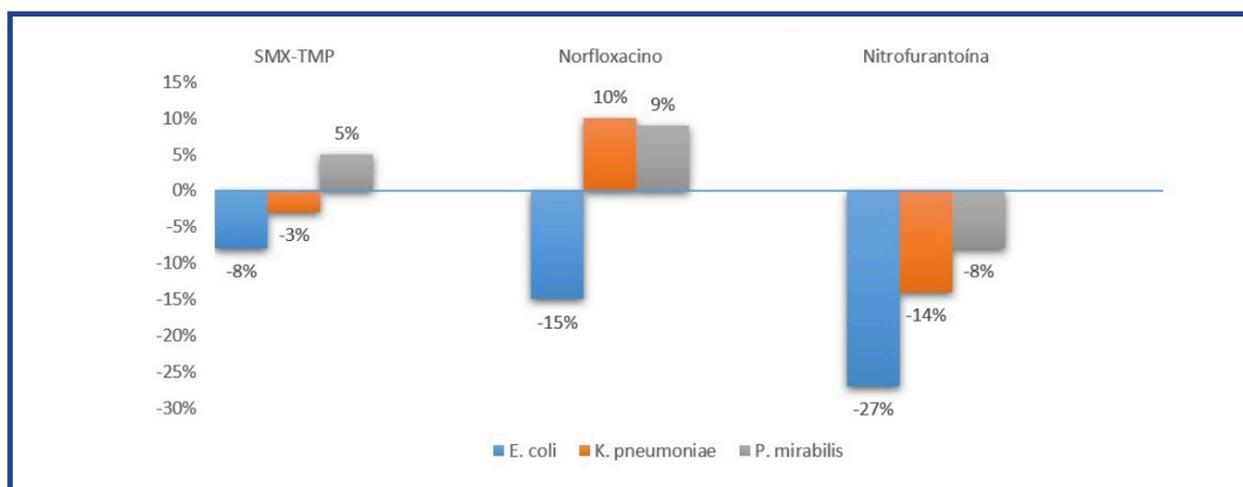
Quanto ao *P. mirabilis*, este apresentou, quando empregado o teste de ANOVA, diferença estatisticamente significativa na resistência em relação ao uso dos 3 antibióticos ( $P \leq 0,01$ ). Na análise interpares, pelo teste de Tukey, também houve diferença significativa entre o SMX-TMP e Nitrofurantoína ( $P \leq 0,01$ ) e entre o Norfloxacino e a Nitrofurantoína ( $P \leq 0,01$ ). Não houve diferença significativa entre o uso do SMX-TMP e Norfloxacino ( $P=0,65$ ), como demonstrado abaixo na Figura 1.

A variação da resistência bacteriana média da *E. coli*, *K. pneumoniae* e *P. mirabilis*, excluídas

as amostras consideradas Multi-R, frente aos antimicrobianos utilizados no tratamento empíricos das ITU comunitárias, identificada ao longo dos quatro anos analisados, está demonstrada na Tabela 4 e na Figura 2.

## DISCUSSÃO

A infecção do trato urinário é uma das afecções mais frequentes na comunidade, sendo necessário um maior conhecimento sobre os agentes prevalentes em uma população. Neste estudo, a *Escherichia coli* foi o patógeno mais comumente isolado, seguido de *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus mirabilis*. A prevalência média de isolamento de *E. coli* nas uroculturas nos quatro anos analisados foi de 70%, achado semelhante aos estudos realizados em vários municípios do Brasil, tais como Ribeirão Preto-SP, Divinópolis-MG, do Triângulo Mineiro, Florianópolis-SC e São Paulo-SP. As médias de prevalência de *Klebsiella pneumoniae* (11%) e *Proteus mirabilis* (4%) nas uroculturas analisadas também se aproximam dos resultados dos estudos apontados<sup>9,10,11,12,13</sup>. Em pesquisas internacionais, os



**Figura 2.** Variação da resistência bacteriana média aos antimicrobianos no período do 2015-2018 (excluídas amostras Multi-R).

agentes etiológicos isolados nas ITU comunitárias também são similares em prevalência<sup>4,5</sup>.

Em estudo transversal e descritivo, realizado numa cidade do interior de MG, analisando o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos para a bactéria *E. coli*, em um período de 6 meses, foi observado resistência de 38,6% para SMX-TMP; para a *Klebsiellasp* essa resistência frente ao SMX-TMP foi de 24,8% e para *Proteussp*, 45%. No tocante ao Norfloxacino, a resistência das *E.coli* foi de 33%, enquanto que a resistência das *Klebsiellasp* foi de 28,6%, e dos *Proteussp*, de 27,9%<sup>10</sup>. Em outro estudo transversal e descritivo realizado em Florianópolis-SC as bactérias isoladas nas uroculturas e analisadas ao longo de um ano apresentaram discrepâncias em relação ao estudo de MG<sup>10</sup>, mostrando taxa de resistência ao SMX-TMP, nas *E. coli* de 31,7%, *K. pneumoniae* 13,5%, e *P. mirabilis* 27,9%. No mesmo trabalho, a resistência bacteriana ao Norfloxacino foi menor: *E. coli* 22,2%, *K. pneumoniae* 19,1%, e *P. mirabilis* 9,7%<sup>12</sup>. No presente trabalho, por sua vez, os percentuais de resistência apresentados pelos microrganismos aos mesmos antibióticos foram: *E. coli* 50,5% ao SMX-TMP e 46% ao Norfloxacino, *K. pneumoniae* 37% ao SMX-TMP e 20% ao Norfloxacino, *P. mirabilis* 29,5% ao SMX-TMP e 19% ao Norfloxacino.

Quanto à Nitrofurantoina, em ambos estudos acima citados, as taxas de resistência bacteriana foram baixas apenas nas *E.coli*, com 9% no estudo de MG, 14% no estudo do Sul do Brasil e 21% no presente trabalho. No entanto, as *Klebsiellasp*

apresentaram resistência de 65,7% em MG, de 84,4% no Sul e 60,5% neste trabalho. Já os *Proteussp* foram resistentes à nitrofurantoina em 90,5% das uroculturas em MG, 100% nas do Sul e 95% no atual trabalho, o que é um resultado questionável, uma vez que esse microorganismo é intrinsecamente resistente à nitrofurantoina e, portanto, a taxa de resistência apurada deveria ter sido de 100%<sup>7,8</sup>. Tais dados demonstram que a nitrofurantoina representa uma boa escolha para o tratamento das ITU comunitária causadas pela *E. coli*, responsáveis por 72,8% das uroculturas positivas em MG, 77,1% nas do Sul e 70% no presente trabalho<sup>10,12</sup>.

Pesquisa realizada no Triângulo Mineiro, tipo transversal e descritivo, relatou 79% de uroculturas positivas para *E. coli*, sendo observado aumento da resistência de 66,5% ao Norfloxacino, ao longo dos 6 anos analisados<sup>11</sup>. Já no presente estudo, observou-se uma diminuição na resistência de 15% a esse antibiótico entre os anos de 2015 e 2018, demonstrando discrepância e variabilidade da resistência bacteriana a um mesmo antibiótico quando comparados diferentes locais<sup>14</sup>.

A amicacina foi o antimicrobiano ao qual os patógenos isolados nas uroculturas do estudo de Divinópolis-MG mostraram menor resistência: 11,1% nas *E.coli*, 3,8% nas *Klebsiellasp* e 9,8% nos *Proteussp*<sup>10</sup>. O presente estudo corrobora esses resultados, visto que os 3 germes prevalentes estudados apresentaram menor resistência à amicacina: 4,5% nas *E. coli*, 0,5% nas *K. pneumoniae* e 4% nas *P. mirabilis*. Em estudo realizado por

**Tabela 4.** Variação da resistência bacteriana média aos antimicrobianos no período de 2015-2018 (excluídas amostras Multi-R).

	SMX-TMP (%)	Norfloxacino (%)	Nitrofurantoína (%)
<i>E.coli</i>	-8,0	-15,0	-27,0
<i>K.pneumoniae</i>	-3,0	10,0	-14,0
<i>P.mirabilis</i>	5,0	9,0	-8,0

Roriz-Filho et al<sup>9</sup> foi observada baixa resistência das bactérias prevalentes nas ITU de pacientes idosos hospitalizados frente aos aminoglicosídeos, principalmente no tocante à amicacina; porém, apesar da baixa resistência a esse antimicrobiano, observada tanto neste estudo quanto em outros avaliados,<sup>15,16,17</sup> o mesmo não é utilizado frequentemente no tratamento de ITU na prática clínica devido aos seus efeitos nefrotóxicos e ototóxicos, também por ser uma droga injetável e porque seu uso tende a ser restrito aos hospitais<sup>18</sup>.

O tratamento empírico dirigido aos germes prevalentes nas ITU comunitárias é amplamente utilizado e, no protocolo da Universidade de São Paulo, os antimicrobianos de escolha para ITU não complicada são: Nitrofurantoína (100 mg, 12/12 horas, por 5 dias); SMX-TMP (160-800 mg, por 3 dias); Fosfomicina (3g em dose única); ou Norfloxacino (400mg, 12/12 horas, por 3 dias)<sup>2</sup>.

Quando analisamos os antimicrobianos de escolha utilizados para tratamentos empíricos em protocolos, como o acima citado<sup>2,14</sup>, e os comparamos com os resultados de resistência bacteriana detectados neste trabalho, verificamos que, para se tratar adequadamente as ITU causadas por *E.coli*, apenas o uso empírico de Nitrofurantoína seria eficaz, já que a resistência da mesma a este antibiótico foi em média de 26,5% para as *E. coli* multi-R e de 21% para as outras cepas sensíveis. Devido à alta sensibilidade das *E. coli* a nitrofurantoína, esta pode ser uma droga de escolha contra esses microrganismos responsáveis por cerca de 70% dos casos de ITU comunitária, tanto em nosso estudo quanto em outros analisados<sup>9,10,11,12,13</sup>.

Analisando a resistência antimicrobiana da *K.pneumoniae* no presente estudo, verificamos que

esse patógeno mostrou-se menos resistente aos antibióticos amicacina (0,5%), gentamicina (11,5%), ciprofloxacino (19,5%), levofloxacino e norfloxacino (20% cada), possíveis escolhas para o tratamento das ITU por esse microrganismo. A alta taxa de resistência da nitrofurantoína: 60,5%, de acordo com os dados obtidos neste estudo, mostra que tal medicamento não seria a opção mais adequada para este tratamento.

Para o *P. Mirabilis*, opções adequadas de tratamento seriam a Amicacina (4% de resistência, em média), Norfloxacino (19%) e Gentamicina (19,5%), antimicrobianos aos quais foram observadas menores taxas de resistência. Considerando os antimicrobianos do protocolo citado<sup>2</sup>, as ITU comunitárias causadas por esse microrganismo podem ser tratadas com opções como SMX-TMP ou Norfloxacino, visto suas baixas taxas de resistência aos mesmos e que *P. mirabilis* são intrinsecamente resistentes à Nitrofurantoína<sup>7,8</sup>.

A nitrofurantoína é um dos principais fármacos utilizados no tratamento empírico das ITU não complicadas<sup>19,20</sup> e, de acordo com as altas taxas de sensibilidade do patógeno prevalente identificado neste estudo, a *E. coli*, essa seria uma escolha muito adequada para o tratamento dessas infecções. Porém, a nitrofurantoína não é um antimicrobiano disponibilizado pelo SUS e, em vista disso, nos deparamos com uma situação que fere um dos princípios doutrinários do SUS que seria a equidade, pois nem toda a população tem acesso a esse antibiótico.

No que se refere ao início do tratamento empírico com beta-lactâmicos, usualmente utilizados como antibióticos de segunda escolha, a *E. coli*,

apresentou média de 68,5% de resistência; quanto à *K. pneumoniae* e *P. mirabilis*, esta não deveria ser uma opção de escolha, já que os mesmos são intrinsicamente resistentes à ampicilina<sup>7,8,21</sup>. Quanto à resistência dessas bactérias à cefalexina, em relação à *K. pneumoniae*, a taxa de resistência foi de 33%, *E. coli* 41,5% e 45% no *P. mirabilis*. Tais resultados estão em concordância com a literatura pesquisada, onde a taxa de resistência da *E. coli* apresenta-se superior a 20%<sup>22,23,24,25,26</sup> quando testadas frente à ampicilina, amoxicilina e cefalotina.

Um estudo transversal e retrospectivo identificou um aumento estatisticamente significativo, no período avaliado de seis anos, na resistência da *E. coli* à classe das fluoroquinolonas: 63,53% para ciprofloxacino e 66,50% para o norfloxacino, além de citar o aumento emergente de enterobactérias resistentes a beta-lactâmicos nos últimos anos<sup>11,27</sup>. No presente estudo foram também observadas altas taxas de resistência bacteriana da *E. coli* à classe das quinolonas, tais como ciprofloxacino (41%) e levofloxacino (41,5%). Apesar disso, o ciprofloxacino continuava a ser um dos antimicrobianos mais prescritos como opção de tratamento empírico na unidade de saúde em que foram colhidas as amostras das uroculturas aqui analisadas provavelmente porque, em muitos casos, não tenham solicitado urocultura e antibiograma antes do início do tratamento, o que pode ter resultado em muitos casos de falha terapêutica e complicações decorrentes das ITU, além do aparecimento de microrganismos multirresistentes por pressão seletiva. Desta forma, ampicilina e outros  $\beta$ -lactâmicos (amoxicilina, cefalexina, cefalotina, entre outros) e também as fluoroquinolonas não deveriam ser utilizados como tratamento empírico de escolha das ITU comunitárias não complicadas quando o perfil de sensibilidade antimicrobiana local não for previamente conhecido, em virtude de números significativos e importantes da frequência de resistência bacteriana a esses antimicrobianos<sup>14</sup>.

Um estudo retrospectivo<sup>28</sup> que verificou as consequências da resistência bacteriana na recuperação clínica de pacientes com ITU adquiridas na comunidade obteve como resultado primário a falha terapêutica, confirmada pela persistência dos sintomas após término do tratamento antimicrobiano. Além disso, nesse mesmo estudo foram relatadas

maior gravidade dos sintomas e também maior necessidade de utilização de outros antibióticos nessa situação, o que demonstra as implicações negativas da resistência bacteriana para o tratamento efetivo das ITU, tanto para a saúde dos indivíduos como para o orçamento em saúde pública.

Analisando outras publicações científicas sobre este tema, assim como também foi observado no presente estudo, está ocorrendo um aumento cada vez maior na resistência das principais bactérias causadoras de ITU aos antimicrobianos comumente utilizados para esse tratamento, principalmente aqueles disponíveis para utilização por via oral e os distribuídos pelo SUS, portanto, os de escolha para tratamentos ambulatoriais<sup>29,30,31</sup>.

As possíveis explicações para esse aumento da resistência bacteriana seriam o uso imprudente de antimicrobianos de amplo espectro, com maior abrangência que o necessário, e a falta de adesão aos protocolos de tratamento das ITU comunitárias vigentes na instituição ou àqueles indicados pelas sociedades de especialidades médicas nacionais e internacionais<sup>32,33</sup>. Soma-se a isto a falta de preparo adequado e de informação por parte dos profissionais de saúde responsáveis pela prescrição desses fármacos, de forma regulamentada no Brasil, tendo como consequência a utilização de tratamentos empíricos sem solicitação prévia de urocultura e antibiograma, e não precedidos de análise regular e contínua das uroculturas. É também importante nesse aumento da resistência bacteriana, o fato de que os médicos que trabalham em unidades ambulatoriais não conhecerem os germes prevalentes nas uroculturas, nem a sensibilidade antimicrobiana dos mesmos nas suas instituições de saúde. Além disso, os protocolos de tratamento das ITU comunitárias das instituições não são periodicamente revisados e atualizados baseados nos resultados das suas uroculturas e antibiogramas, destacando-se que, nem sempre há critério de escolha adequado para situações epidemiológicas específicas (idade, sexo, comorbidades, infecções urinárias de repetição, resultados das uroculturas e antibiogramas)<sup>32</sup>. Outra hipótese seria, também, a própria capacidade de adaptação e desenvolvimento de resistência de cada microrganismo.

A utilização racional dos antimicrobianos, adequando sua escolha não somente ao agente

etiológico mas também ao paciente, levando em consideração idade, sexo, comorbidades, farmacocinética da droga, contraindicação de uso, tratamento com antimicrobianos de curto espectro, e a criação de um sistema que objetive a obrigatoriedade de notificação e envio dessas informações por parte das instituições de cada município à vigilância epidemiológica municipal (VEM), facilitaria o desenvolvimento de um protocolo municipal para tratamento ambulatorial dessas infecções, baseado na real prevalência e sensibilidade dos microrganismos de cada região e num determinado espaço de tempo<sup>33,34,35,36,37</sup>.

O protocolo permitiria atualização da logística do SUS, o qual, ciente das necessidades de atendimento de determinada população, poderia melhor ajustar os recursos financeiros e investir em medicamentos que podem não estar contidos na lista disponibilizada pelo SUS e que não são, necessariamente, os mais dispendiosos, como é o caso da nitrofurantoína, o que, em última análise, melhoraria não só a eficácia do tratamento, mas também reduziria os custos e as falhas terapêuticas.

Faz-se importante, também, haver um sistema de vigilância de prescrições, para evitar o consumo exagerado de uma única classe de antibióticos, o que pode facilitar pressão seletiva, gerando resistência dos microrganismos locais. Um dos melhores exemplos a ser estudado e replicado é o programa sueco “Strama”, que em mais de 20 anos de existência gerou resultados significativos, como a diminuição da prescrição de antimicrobianos em 43% e 73%, nas faixas etárias adulta e pediátrica, respectivamente, no período de 1992-2016<sup>32</sup>.

Espera-se que tais estratégias permitam maior conscientização e eficácia nos tratamentos, reduzindo os casos de falha terapêutica e o desperdício dos escassos recursos do SUS.

## REFERÊNCIAS

1. Saadeh SA, Mattoo TK. Managing urinary tract infections. *Pediatr Nephrol*. 2011 Nov;26(11):1967-76.
2. Neto RAB, Levy ASS. Infecção do trato urinário. In: Neto RAB, Velasco IT. *Medicina de emergência: abordagem prática*. 13ª ed. Barueri, SP: Manole; 2019: p. 617-621.
3. Neto JLA, Assef MCV, Botelho LA, Diamant D. Infecção urinária. In: Veronesi R, Focaccia R. *Veronesi: tratado de infectologia*. 5ª ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2015. p. 2263-2272.
4. Wei Tan C, Chlebicki MP. Urinary tract infections in adults. *Singapore Medical Journal*. 2016;57(9):485-490.
5. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature reviews Microbiology*. 2015;13(5):269-284.
6. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Descrição dos meios de cultura empregados nos exames microbiológicos. Anvisa; 2004. Módulo IV: 61.
7. Miranda EJ, Oliveira GS, Roque FL, Santos SR, Olmos RD, Lotufo PA. Susceptibility to antibiotics in urinary tract infections in a secondary care setting from 2005-2006 and 2010-2011, in São Paulo, Brazil: data from 11,943 urine cultures. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2014;56(4):313-324.
8. Hirsch EB, Zucchi PC, Chen A, Raul BR, Kirby JE, McCoy C, et al. Susceptibility of Multidrug-Resistant Gram-Negative Urine Isolates to Oral Antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(5):3138-3140.
9. Roriz-Filho J, Vilar F, Mota L, Leal C, Pisi P. Infecção do trato urinário. *Medicina (Ribeirão Preto Online)* [Internet]. 30jun.2010 [citado 15maio2020];43(2):118-25. Disponível em: <http://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/166>.
10. Ferreira VM, Rossiter LNV, Aragão NFF, Pinto OA, Santos PM, Cardoso PHA, et al. Infecções comunitárias do trato urinário em Divinópolis, MG: avaliação do perfil de resistência bacteriana e do manejo clínico. *Rev Bras Med Fam Comunidade*. Rio de Janeiro, 2017 Jan-Dez; 12(39):1-13.
11. Rodrigues WF, Miguel CB, Nogueira APO, Ueira-Vieira C, Paulino TDP, Soares SDC, et al. Antibiotic Resistance of Bacteria Involved in Urinary Infections in Brazil: A Cross-Sectional and Retrospective Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2016; 13(9): 918.
12. Alves DMS, Edelweiss MK, Botelho LJ. Infecções comunitárias do trato urinário: prevalência e susceptibilidade aos antimicrobianos na cidade de Florianópolis. *Rev Bras Med Fam Comunidade*. 2016;11(38):1-12.
13. Lo DS, Shieh HH, Ragazzi SLB, Koch VHK, Martinez MB, Gilio AE. Infecção urinária comunitária: etiologia segundo idade e sexo. *J Bras Nefrol*. 2013;35(2):93-8.
14. Rossi P, Oliveira RB, Ribeiro RM, Castro RA, Tavares W, Lopes HV, et al. Infecção Urinária não-complicada na Mulher: Tratamento. *Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar*. 2011.
15. Cho SY, Choi SM, Park SH, Lee DG, Choi JH, Yoo JH. Amikacin therapy for urinary tract infections caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Korean J Intern Med*. 2016;31(1):156-61.
16. Ipekci T, Seyman D, Berk H, Celik O. Clinical and bacteriological efficacy of amikacin in the treatment of lower urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*. *J Infect Chemother* 2014 Dec;20(12):762-67.
17. Goodlet KJ, Benhalima FZ, Nailor MD. A Systematic Review of Single-Dose Aminoglycoside Therapy for Urinary Tract Infection: Is It Time To Resurrect an Old Strategy?. *Antimicrob Agents Chemother*.

- 2018;63(1):e02165-18.
18. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, 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, Clinical Infectious Diseases. March 2011;52(5):e103-20.
  19. Van Hecke O, Wang K, Lee JJ, Roberts NW, Butler CC. The implications of antibiotic resistance for patients' recovery from common infections in the community: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2017;65(3):371-82.
  20. Lee DS, Lee SJ, Choe HS. Community-Acquired Urinary Tract Infection by *Escherichia coli* in the Era of Antibiotic Resistance. Biomed Res Int. 2018;2018:7656752.
  21. Silva ACP, Velasquez PAG. Resistance profile of *klebsiella pneumoniae* isolated from patients at intensive care unit in a hospital of southwestern region of Paraná state. *Disciplinarum Scientia. Série: Ciências da Saúde, Santa Mari*. 2017. 18 (2):259-70.
  22. Santana TCF, Pereira EMM, Monteiro SG, Carmo MS, Turri RJG, Figueiredo PMS. Prevalência e resistência bacteriana aos agentes antimicrobianos de primeira escolha nas infecções do trato urinário no município de São Luís - MA. *Rev Patol Trop*. 2012;41(4):409-18
  23. Rodrigues WF, Miguel CB, Nogueira APO, Ueira-Vieira C, Paulino TP, Soares SC, et al. Antibiotic resistance of bacteria involved in urinary infections in Brazil: a cross-sectional and retrospective study. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(9):918.
  24. Guneyssel O, Suman E, Ozturk TC. Trimethoprim-sulfamethoxazole resistance and fosfomicin susceptibility rates in uncomplicated urinary tract infections: time to change the antimicrobial preferences. *Acta Clin Croat*. 2016;55(1):49-57.
  25. Rossignol L, Vaux S, Maugat S, Blake A, Barlier R, Heym B, et al. Incidence of urinary tract infections and antibiotic resistance in the outpatient setting: a cross sectional study. *Infection*. 2017;45(1):33-40.
  26. Kiffer CR, Camargo EC, Shimakura SE, Ribeiro PJ Jr, Bailey TC, Pignatari AC, et al. A spatial approach for the epidemiology of antibiotic use and resistance in community-based studies: the emergence of urban clusters of *Escherichia coli* quinolone resistance in Sao Paulo, Brasil. *Int J Health Geogr*. 2011 Feb;10:17.
  27. Zowawi HM, Harris PN, Roberts MJ, Tambyah PA, Schembri MA, Pezzani MD, et al. The emerging threat of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in urology. *Nat. Rev. Urol*. 2015 Oct;12(10):570-84.
  28. Kim HY, Lee SJ, Lee DS, Yoo JM, Choe HS. Microbiological Characteristics of Unresolved Acute Uncomplicated Cystitis. *Microb Drug Resist*. 2016;22(5):387-91.
  29. Kim HY, Lee SJ, Lee DS, Yoo JM, Choe HS. Microbiological Characteristics of Unresolved Acute Uncomplicated Cystitis. *Microbial Drug Resistance*. 2016;22(5):387-91.
  30. Ventola CL. The Antibiotic Resistance Crisis: Part 1: Causes and Threats. *Pharmacy and Therapeutics*. 2015;40(4):277-283.
  31. Kurtaran B, Candevir A, Tasova Y, Kibar F, Inal AS, Komur S, et al. Antibiotic resistance in community-acquired urinary tract infections: prevalence and risk factors. *Med. Sci. Monit*. 2010 May; 16(5):CR246-CR251.
  32. Mölstad S, Löfmark S, Carlin K, Erntell M, Aspevall O, Blad L, et al. Lessons learnt during 20 years of the Swedish strategic programme against antibiotic resistance. *Bulletin of the World Health Organization* 2017 Nov;95(11):764-73.
  33. Tacconelli E, Sifakis F, Harbarth S, Schrijver R, van Murik M, Voss A. Surveillance for control of antimicrobial resistance. *Lancet Infect Dis*. 2018 Mar;18(3):e99-e106.
  34. Kang CI, Kim J, Park DW, Kim BN, Ha US, Lee SJ, et al. Clinical Practice Guidelines for the Antibiotic Treatment of Community-Acquired Urinary Tract Infections. *Infect Chemother*. 2018 Mar;50(1):67-100.
  35. Bonkat G, Bartoletti RR, Bruyère F, Cai T, Geerlings SE, Köves B, et al. European Association of Urology guidelines on urological infections. Arnheim: European Association of Urology; 2018. Disponível em: <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/> [acesso em 16 Maio 2020].
  36. Read AF, Woods RJ. Antibiotic resistance management. *Evol Med Public Health*. 2014;2014(1):147.
  37. Stefaniuk E, Suchocka U, Bosacka K, Hryniewicz W. Etiology and antibiotic susceptibility of bacterial pathogens responsible for community-acquired urinary tract infections in Poland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016 Aug; 35(8):1363-9.

---

**AUTOR DE CORRESPONDÊNCIA****Murilo Henrique Fabri Tomazini**

murilohft@gmail.com

Praça Dr. Luciano Esteves, 227 - apto.112  
Limeira - São Paulo