
ARTIGO ORIGINAL

PREVALÊNCIA E PERFIL DE RESISTÊNCIA BACTERIANA EM UROCULTURAS DA REGIÃO METROPOLITANA DA FOZ DO RIO ITAJAÍ – 2018**PREVALENCE AND BACTERIAL RESISTANCE PROFILE IN UROCULTURES IN THE METROPOLITAN REGION OF ITAJAI RIVER MOUTH - 2018**

Antônio Carlos Sandi Goulart¹
Marcel Antônio de Abreu²
Sebastião José Westphal³

RESUMO

A infecção do trato urinário (ITU) é causada por diversos microrganismos, que variam sua resistência a antibióticos conforme local e população. Devido ao aumento da resistência bacteriana aos antibióticos, preconiza-se a utilização de terapia racional das drogas com base em estudos epidemiológicos regionais. Este é um estudo observacional transversal, cujo objetivo foi analisar o perfil de resistência bacteriana em uroculturas realizadas em ambiente ambulatorial, no período de janeiro a dezembro de 2018 em um laboratório da região metropolitana da foz do rio Itajaí, localizado na cidade de Itajaí-SC. A análise dos dados foi feita com auxílio de planilha Microsoft Excel 2019, sendo variáveis classificatórias: sexo, idade, agente etiológico e sensibilidade aos antibacterianos. Foram obtidas um total de 28735 uroculturas, e destas, 3708 (12,9%) foram incluídas. Entre as positivas, houve predomínio do sexo feminino (86,2%) e 57,8% do total de uroculturas positivas ocorreram em mulheres entre 13 e 69 anos. O principal agente isolado foi *Escherichia coli* (78%), seguida por *Klebsiella spp.* (10,7%) e *Proteus spp.* (5,0%). Evidenciou-se maiores percentagens de resistência dentre todas as bactérias para ampicilina (54,4%), sulfametoxazol-trimetopima (29,1%), ciprofloxacino (23,1%) e norfloxacino (23,1%), e as menores resistências foram para amicacina (0,6%), piperaciclina+tazobactam (0,9%) e fosfomicina (0,8%). Houve variações entre as taxas de resistência conforme agentes infecciosos, sexo e faixa etária, abordadas no decorrer do estudo. Os resultados obtidos nesta pesquisa expõem o atual perfil de resistência bacteriana na região, auxiliando a tomada de decisão do médico a fim de empregar a melhor terapêutica empírica para ITU.

Descritores: Infecções urinárias. Antibacterianos. Resistência microbiana a medicamentos.

ABSTRACT

Urinary tract infection (UTI) may be caused by several microorganisms, with variable antibiotic resistance depending on location and population. Due to the increased bacterial resistance to antibiotics, a rational drug therapy based on regional epidemiological studies is recommended. This cross-sectional observational study aimed at analyzing the bacterial resistance profile in outpatient urine cultures, performed from January to December 2018 in a laboratory in the metropolitan region of the Itajaí river mouth, located in the city of Itajaí, in the state of Santa Catarina, Brazil. Data was

¹Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade do Vale do Itajaí – UNIVALI – Itajaí (SC), Brasil. E-mail: antoniocarlossg614@outlook.com

²Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade do Vale do Itajaí – UNIVALI – Itajaí (SC), Brasil. E-mail: marcel.abreu9@hotmail.com

³Mestre em Clínica Cirúrgica (UFPR); Presidente da Sociedade Brasileira de Urologia; Professor da disciplina de Urologia, Técnica Operatória, Cirurgia Experimental e Internato da Universidade do Vale do Itajaí – UNIVALI – Itajaí (SC), Brasil. E-mail: sebastiao.westphal@gmail.com



analyzed using Microsoft Excel 2019 spreadsheet, with the following classificatory variables: gender, age, etiological agent, and antibacterial sensitivity. A total of 28735 urine cultures were received, from which 3708 (12,9%) were included. Among the positive cultures, it was possible to note the predominance of female samples (86.2%), with 57.8% total positive urine cultures occurring in women aged between 13 and 69 years. The main isolated agent was *Escherichia coli* (78%), followed by *Klebsiella spp.* (10.7%) and *Proteus spp.* (5.0%). Higher resistance was found among all bacteria for ampicillin (54.4%), trimethoprim/sulfamethoxazole (29.1%), ciprofloxacin (23.1%), and norfloxacin (23.1%). The lowest resistance was found for amikacin (0.6%), piperacycline + tazobactam (0.9%), and phosphomycin (0.8%). Variations were found between resistance rates according to infectious agents, gender and age range included in the study. The results obtained in this research expose the current bacterial resistance in the region, assisting the physician's decision-making in order to administrate the best empirical therapy for UTI.

Keywords: Urinary Tract Infections. Antibacterial Agents. Microbial Drug Resistance.

INTRODUÇÃO

A infecção do trato urinário (ITU) é definida como uma infecção microbiana de alguma parte do trato urinário, que inclui rins, ureteres, bexiga e uretra⁽¹⁾. Seu diagnóstico consiste na associação de sintomas urinários e urocultura positiva⁽²⁾. A urocultura com antibiograma é o único exame capaz de avaliar a sensibilidade bacteriana aos antibacterianos⁽³⁾.

Apesar disso, a maioria dos pacientes com ITU necessita de tratamento antes da obtenção dos resultados definitivos das culturas e da sensibilidade aos antibacterianos⁽⁴⁾. A escolha do antibiótico a ser utilizado inicialmente é, portanto, empírica, e deve corresponder aos achados clínicos e epidemiológicos observados no meio em que o paciente se encontra, levando em consideração que os padrões de resistência bacteriana variam conforme a localização geográfica e população⁽⁵⁾⁽⁶⁾.

Visto que a presença de bactérias resistentes em patologias urinárias é comum e aumenta em índices alarmantes⁽⁷⁾, esse estudo tem caráter regional a fim de orientar as condutas terapêuticas empíricas adequadas, baseando-se no padrão de resistência aos antibacterianos das bactérias responsáveis pelos exames positivos de uroculturas analisadas por um laboratório na região metropolitana da Foz do rio Itajaí em pacientes de ambiente ambulatorial.

METODOLOGIA

Este foi um estudo observacional descritivo retrospectivo que teve por objetivo analisar o perfil de resistência bacteriana ambulatorial aos antibióticos, tendo como base os resultados positivos de exames de urocultura com teste de sensibilidade aos antibacterianos (TSA) realizados de janeiro a dezembro de 2018 pelo laboratório Unimed, localizado na Praia Brava – Itajaí-SC, que atende pacientes da região metropolitana da foz do rio Itajaí. Este laboratório realiza exames de pacientes do



setor de saúde suplementar, sendo um dos principais laboratórios a prestar esse tipo de serviço na região.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em pesquisa sob o código número 02895818.3.0000.0120. Após a aprovação, foram obtidas amostras do banco de dados oriundas de pacientes atendidos em ambiente ambulatorial e hospitalar.

Foram incluídos na pesquisa todos os exames de uroculturas realizados em ambiente ambulatorial e com crescimento superior a 10^5 unidades formadoras de colônias por mililitro (UFC/ml) e foram excluídos aqueles que tiveram crescimento inferior a 10^5 UFC/ml, e os exames provenientes de ambiente hospitalar. Os dados foram obtidos através de um relatório gerado pelo sistema do banco de dados do laboratório e recebido pelo fiel guardião dos prontuários da instituição. Quanto a identificação dos pacientes, obteve-se acesso apenas a informações referente ao sexo e faixa etária, além do resultado das uroculturas especificando o agente etiológico, TSA e tipo de atendimento (hospitalar/ambulatorial). Todas as uroculturas foram consideradas positivas conforme o critério de positividade da coleta através do jato médio de urina (10^5 UFC/ml).

A análise dos dados foi realizada com o auxílio do sistema Microsoft Excel 2019, sendo variáveis classificatórias: sexo, idade, agente etiológico e sensibilidade aos antibacterianos. Os resultados da análise serão apresentados por meio de tabelas e/ou gráficos.

Houve grande variedade de espécies encontradas nas uroculturas positivas do presente estudo, dificultando a análise e fracionando a amostra. Devido à isso, optou-se por agrupar por gênero os que apresentavam tal condição, que foram: *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Citrobacter spp.*, *Streptococcus spp.*. Além disso, optou-se por analisar somente os 5 microrganismos mais prevalentes, pois as demais bactérias encontradas no estudo totalizaram 2,8% das uroculturas positivas.

Foram testados um total de 33 antibióticos no TSA, porém não se identificou um padrão na testagem dos antibióticos, sendo variável quais antibióticos foram testados em cada exame. Dessa forma, optou-se por avaliar somente os antibióticos que foram testados em mais de 10% das uroculturas, e dentre esses, analisar somente quando testados acima de 5% em cada grupo de microrganismo.

Após a seleção dos antibióticos, foi obtida a porcentagem de resistência de cada antibiótico através da razão entre o número de uroculturas resistentes e o número total de uroculturas em que tal antibiótico foi testado. Em seguida, estratificou-se a resistência aos antibacterianos entre as bactérias, os sexos e as faixas etárias, definindo um perfil de resistência e apontando detalhadamente o comportamento da resistência bacteriana ambulatorial aos antibióticos em cada variável do estudo.



DISCUSSÃO

Durante o período de estudo - de janeiro a dezembro de 2018 - foram realizados 28.735 exames de urocultura com TSA, sendo 28.154 (97,9%) oriundos de ambiente ambulatorial. Dentre o total de exames, 24.509 (85,3%) foram negativos, ou seja, não tiveram crescimento bacteriano, e 4.226 (14,7%) tiveram crescimento bacteriano, independentemente do número de UFC/ml. Aplicando-se os critérios de inclusão do estudo, 411 (1,43%) exames foram excluídos das análises por apresentarem crescimento inferior a 100.000 UFC/ml, e 107 (0,4%) exames foram excluídos por serem provenientes de ambiente hospitalar. Dessa forma 3.708 (12,9%) uroculturas de pacientes ambulatoriais apresentaram crescimento bacteriano significativo para atender o critério de inclusão do estudo (Tabela 1).

Sabe-se que na faixa etária pediátrica é recorrente o uso de outros métodos de coleta de urina além do jato-médio, com variáveis taxas de contaminação. Além disso, outros critérios são aplicados para considerar positivo o exame a depender do método de coleta utilizado⁽⁸⁾ e tais critérios não foram levados em consideração para análise, pois, cabe ressaltar que a presente pesquisa não obteve dados clínicos e informações relativas ao método de coleta de urina. Portanto, as uroculturas na faixa etária pediátrica foram consideradas positivas conforme critério de inclusão, independentemente da forma de coleta (Tabela 2).

O sexo feminino correspondeu a 86,2% e o masculino 13,8% dos exames positivos, dado esse corroborado pela literatura, pois a ITU é mais comum em mulheres devido a fatores anatômicos que favorecem a infecção, além da presença de maior umidade na região periuretral, o que facilita o processo de colonização e ascensão das bactérias da uretra para a bexiga⁽⁵⁾. Devido a essa condição, estima-se que 50% a 80% das mulheres terão ao menos um episódio de ITU durante a vida⁽⁹⁾. Estudos realizados em cidades próximas ao local de realização deste estudo obtiveram taxas semelhantes de prevalência entre os sexos, variando de 88,8%⁽¹⁰⁾ em Curitiba-PR, a 89,66% em Florianópolis-SC⁽³⁾ a porcentagem de uroculturas de pacientes do sexo feminino (Tabela 3).

Houve maior prevalência de exames positivos no sexo feminino em todas as faixas etárias estabelecidas no estudo, destacando-se para as faixas etárias de 13 a 39 anos e de 40 a 69 anos, que, juntas foram responsáveis por 57,8% de todos os exames incluídos do estudo. Segundo a literatura, a ITU é predominante no sexo feminino entre 1 a 50 anos de idade e está associada a alguns fatores de risco como relações sexuais frequentes, uso de espermicidas/preservativo/diafragma, ITU anterior, história familiar de ITU, diabetes mellitus, incontinência, infecção vaginal, trauma/manipulação, obesidade, anormalidades anatômicas e susceptibilidade genética⁽⁵⁾⁽⁹⁾. Além disso, as mulheres adultas



apresentam risco de recorrência de ITU de 30% a 50% por ano⁽⁵⁾, o que aumenta a demanda por antibióticos e a resistência bacteriana, pois, episódio prévio de ITU e uso recente de algum antibiótico são fatores de risco para ITU por organismos resistentes⁽⁷⁾.

As mulheres apresentam risco significativamente maior para ITU em comparação com os homens em todas as faixas etárias, exceto os menores de 1 ano. Após o primeiro ano de vida, a ITU é rara nos homens até a meia idade e apresenta significativo aumento nas décadas seguintes⁽¹¹⁾. O que é parcialmente condizente com os achados desse estudo devido a divisão das faixas etárias não favorecer a análise exclusiva dos pacientes menores de 1 ano, a qual, no sexo masculino, é mais comumente acometida por anomalias congênitas do trato urinário⁽¹²⁾ e por isso apresenta elevação de casos de ITU. Todavia, os masculinos na faixa etária de 0 a 4 anos apresentaram 10,2% das uroculturas desse sexo, sendo a terceira maior prevalência dentre as faixas etárias masculinas.

Como já descrito por outros estudos, na presente pesquisa houve aumento no número de uroculturas positivas nos masculinos após os 40 anos de idade, com 24,9% nos homens entre 40 e 69 anos, e, 53,5% nos pacientes acima de 70 anos, o que corrobora com o aumento após a meia idade descrito na literatura⁽¹¹⁾. Nas mulheres, o número de uroculturas positivas entre as maiores de 70 anos representou 23,8%, número menor do que as duas faixas etárias anteriores. Porém nos idosos há maior prevalência de ITU complicada, pois aumentam as comorbidades com o avançar da idade; condições que prejudiquem o esvaziamento da bexiga, como hiperplasia prostática benigna nos homens e prolapso geniturinário em mulheres, são comuns; doenças neuromusculares, instrumentação e uso de cateteres vesicais, cálculos e tumores, são mais prevalentes nessa faixa etária e favorecem ITU e complicações⁽¹³⁾. (Tabelas 4 e 5).

De acordo com a literatura, as bactérias mais prevalentes na ITU são *Escherichia coli*, seguidos por *Klebsiella spp.* e *Proteus spp.*⁽⁶⁾, sendo a *Escherichia coli* causadora de 65% a 95% das ITUs^{(7) (9)(10)(11)(14)(15)}. Evidenciou-se neste estudo a presença de *Escherichia coli* em 78% das uroculturas, seguida por, e de acordo com a literatura, pela *Klebsiella spp.* (10,7%) e o *Proteus spp.* (5,0%).

Escherichia coli é um microrganismo Gram-negativo da família *Enterobacteriaceae* que habita o intestino de diversos animais incluindo o ser humano⁽¹⁶⁾. No estudo, foi a bactéria mais prevalente em todas as faixas etárias no sexo feminino, com menor porcentagem em 0 a 4 anos (74,1%) e maior nas de 13 a 39 anos e 40 a 69 anos, com 84,2% em ambas as faixas etárias.

As bactérias do gênero *Klebsiella spp.* apresentaram crescimento em 10,7% das uroculturas, taxa relativamente elevada em relação aos estudos de Rocha *et al.*⁽¹⁰⁾, Laupland *et al.*⁽¹¹⁾ e Braoios *et al.*⁽¹⁴⁾, que apresentaram taxas entre 5,9% e 6,8%. Já no estudo realizado em Florianópolis no ano de



2014 por Alves *et al*⁽³⁾, a *Klebsiella pneumoniae* representou 12,15% da amostra de uroculturas positivas do sexo feminino, e, 9,05% do sexo masculino. A prevalência desse microrganismo é crescente de acordo com o aumento da faixa etária da amostra, apresentando a maior prevalência nos masculinos maiores de 70 anos (28,4%). Sobre isso, sabe-se que a *Klebsiella pneumoniae*, principal bactéria do gênero, é patógeno oportunista frequente em ITU em pacientes imunodeprimidos, com comorbidades, em uso de cateter vesical e hospitalizados⁽¹⁷⁾, condições mais recorrentes em pacientes em idades mais avançadas.

Proteus spp. é o uropatógeno mais importante no sexo masculino nas faixas etárias pediátricas, sendo responsável por cerca de 24% das ITU em meninos⁽¹⁵⁾. Estudos afirmam que em crianças do sexo masculino, o *Proteus spp.* é isolado em torno de 30% dos casos, e, em investigação posterior com imagem, demonstram alterações obstrutivas em até 4% dos pacientes e refluxo vesicoureteral de 8% a 40%⁽¹⁸⁾. No presente estudo, o *Proteus spp.* apresentou suas maiores taxas de prevalência nas faixas etárias de 0 a 12 anos de idade em ambos os sexos, com expressiva queda na prevalência com o avançar da idade. Sobre isso, em pacientes masculinos com idade entre 5 e 12 anos houve condição *sui generis*, pois a prevalência do gênero *Proteus spp.* (47,1%) superou a de *Escherichia coli* (35,3%).

De acordo com Hooton⁽¹⁹⁾, as bactérias Gram-negativas são isoladas em uroculturas de ITU de 75% a 95%, portanto são as principais a causarem ITU. Neste estudo, as bactérias Gram-negativas foram expressivamente mais prevalentes, isoladas em 96,9% da amostra. As Gram-positivas representaram os outros 3,1%. Dentre os 5 grupos de bactérias mais prevalentes, o único Gram-positivo foi o *Enterococcus spp.*, totalizando 2,7% de todos os incluídos. Esse, segundo a literatura, ocorre principalmente em idosos, grávidas ou com outros fatores de risco para ITU⁽²⁰⁾. Evidenciou-se que o *Enterococcus spp.* teve pico de prevalência em maiores de 70 anos, principalmente em homens, chegando a 6,6% de prevalência nesses. Sabe-se que pacientes com fatores como ITU nosocomial, indivíduos com alterações estruturais e funcionais do trato urinário, que utilizam cateter vesical, e demais desordens metabólicas, renais e imunológicas, são mais propícios a infecção por Gram-positivos e ITU polimicrobiana⁽²⁰⁾, e tais condições são mais prevalentes na população idosa⁽¹³⁾.

Pseudomonas aeruginosa teve prevalência geral de 0,8%, e apresentou maior porcentagem entre as mulheres com idade de 0 e 4 anos, com 2,4%; e nos meninos de 0 a 4 anos, apresentou 2,0% de prevalência. Tal dado se aproxima do encontrado por Pobiega *et al*⁽²¹⁾ em estudo da prevalência desse microrganismo em crianças na Polônia, que chegou a resultado de 2,4% de prevalência até os 17 anos de idade, e 3,0% para os menores de 5 anos. No sexo masculino, a *Pseudomonas aeruginosa*



atingiu sua maior prevalência, com 3,7% em homens com mais de 70 anos, estando tal bactéria particularmente relacionada a idosos em uso de cateter vesical⁽²²⁾. (Tabela 6).

Os antibióticos com maiores percentis de resistência geral encontrados no estudo foram: ampicilina (54,4%), SMX-TMP (29,1%), ciprofloxacino (23,1%) e norfloxacino (23,1%). Tais dados são preocupantes levando em consideração estudos antigos que demonstram percentis significativamente menores de resistência, principalmente no caso das quinolonas.

A ampicilina apresentou boa atividade somente contra *Enterococcus spp.* (2,0%), sendo essa uma droga bastante sensível para tal agente microbiano; além disso, já era esperado alta resistência a *Escherichia coli* (51,0%), *Klebsiella spp.* (99%), e *Proteus spp.* (22,5%), pois parcela significativa desses agentes são resistentes a ampicilina⁽²³⁾.

SMX-TMP foi um antibiótico recomendado para o tratamento empírico da ITU em 1999 pela Sociedade Americana das Doenças Infeciosas (Infectious Diseases Society of America – IDSA)⁽²⁴⁾. Contudo, devido ao aumento da resistência a tal droga, atualmente o SMX-TMP é recomendado para tratamento de ITU quando a resistência local a essa droga for menor que 20%⁽²⁵⁾, portanto como houve resistência de 29,1% a todas as bactérias, e, para *Escherichia coli*, principal bactéria para ITU, de 30,9%; não é recomendado para a região metropolitana da Foz Rio Itajaí o tratamento empírico com essa droga para ITU.

Especificamente para *Escherichia coli*, tais antibióticos mantiveram níveis acima de 20% de resistência, sendo 51,0% para ampicilina; 30,9% para SMX-TMP; 25,4% para ciprofloxacino; 25,2% para norfloxacino. De 1990 a 1998, as taxas de resistência do SMX-TMP variaram de 7% a 60%⁽²⁶⁾, dependendo da localização geográfica e população de pacientes. Já as quinolonas apresentavam índices baixos de resistência que não superavam 4%, com exceção em 2 estudos em Bangladesh e na Espanha, que apresentaram taxas de 18% (para ciprofloxacino)⁽²⁷⁾ e 13% (para norfloxacino)⁽²⁸⁾, respectivamente. Sendo assim, há preocupação com a elevação das taxas de resistência principalmente para com as quinolonas, pois os índices encontrados para *Escherichia coli* no presente estudo foram equivalentes ou superiores a dados de resistência de estudos de décadas anteriores em pacientes exclusivamente hospitalares. Por exemplo, um estudo realizado na Espanha, por Oteo *et al*⁽²⁹⁾, sobre resistência da *Escherichia coli* em pacientes hospitalares nos anos 2001-2003, apontaram resistência a ampicilina de 59,9%, ao SMX-TMP de 32,6% e a ciprofloxacino de 19,3%; já na América Latina, foram encontrados no ano de 1997 a 2000 taxas de resistência hospitalar de *Escherichia coli* a fluoroquinolonas de 17,5% a 18,9%⁽³⁴⁾. No ano de 2003, Kahlmeter⁽³⁰⁾ encontrou taxas de resistência no âmbito ambulatorial à ciprofloxacino de somente 2,3%, ao SMX-TMP de 14,1% e à ampicilina de 29,8% em pacientes com ITU na Europa e no Canadá.



Já em 2012, estudo realizado por Rocha *et al*⁽¹⁰⁾, em Curitiba-Brasil, encontrou sensibilidade geral às fluoroquinolonas (ciprofloxacino e levofloxacino) de 81,2% e à SMX-TMP de 61,1%. É importante destacar que tal dado é de uma região próxima ao local do presente estudo. Sobre isso, em estudo realizado por Alves *et al*⁽³⁾ na cidade de Florianópolis-SC, observou-se em 2014 índices semelhantes de resistência aos encontrados no presente estudo da região de Itajaí-SC, com taxas de resistência da *Escherichia coli* de 52,82% para ampicilina; 31,74% para SMX-TMP; 22,73% para ciprofloxacino e 22,21% para norfloxacino.

Seguindo conforme as recomendações de tratamento de Gupta *et al*⁽²⁵⁾ em 2011, não há estudos suficientes para estabelecer qual prevalência de resistência deve ser usada para impedir o tratamento empírico da cistite, em se tratando de outras drogas que não SMX-TMP. Porém, para pielonefrite há diferenças no tratamento quando a prevalência de resistência a ciprofloxacino é regionalmente superior a 10%. Como a resistência no presente estudo foi acima de 10%, ainda segundo Gupta *et al*⁽²⁵⁾, cabe realizar a recomendação de uma dose inicial parenteral de antibiótico de ação prolongada, como ceftriaxona ou aminoglicosídeo para o tratamento da pielonefrite. Contudo, o uso de cefalosporinas de amplo espectro e fluoroquinolonas tem sido associado a grande dano colateral, como seleção de microrganismos resistentes e colonização ou infecção por microrganismos multirresistentes⁽²⁵⁾⁽³¹⁾⁽³²⁾. Mais além, o mecanismo de resistência adquirido pelas bactérias a essa classe de antibióticos, possui características de resistência cruzada, ou seja, a resistência a uma quinolona pode implicar na resistência a todos os outros antibióticos da classe⁽³³⁾.

A nitrofurantoína obteve taxa de resistência geral de 14,1%. Após segmentação por microrganismo, exibiu somente 2,9% de resistência a *Escherichia coli*, bactéria mais prevalente no estudo; e 4,1% de resistência a *Enterococcus spp.* Já a *Klebsiella spp.* e *Proteus spp.* apresentaram 52,8% e 98,9% respectivamente. Tal dado condiz com a literatura, pois a nitrofurantoína é sensível contra *Escherichia coli* e *Enterococcus spp.*, porém possui alta taxa de resistência a *Klebsiella spp.* e *Proteus spp.*⁽²³⁾. É um antibiótico recomendado para tratar empiricamente cistite aguda não complicada⁽²⁵⁾, sendo que para *Escherichia coli*, que representa a maioria dos casos de ITU, a nitrofurantoína possui baixa taxa de resistência na região. Estudos da década de noventa em diversos países apresentaram variações de resistência da *Escherichia coli* à nitrofurantoína de 0% a 11%⁽²⁵⁾. Já entre os anos de 1997 a 2000 na América Latina, a nitrofurantoína apresentou resistência a *Escherichia coli* de 7,2% a 13% em ambiente hospitalar⁽³⁴⁾. Seguiram-se estudos posteriores em que se mantiveram taxas entre 1,2% e 13%⁽¹¹⁾⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾⁽³⁰⁾⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾.

Os antibióticos com menores taxas de resistência foram amicacina (0,6%), piperaciclina + tazobactam (0,9%) e fosfomicina (0,8%). Os quais obtiveram taxas gerais de resistência menores que



1%. Particular atenção para a fosfomicina, que é droga recomendada como tratamento empírico de cistite aguda⁽²⁵⁾ além de possuir baixa concentração sistêmica e altas concentrações urinárias⁽²³⁾. É uma droga bastante antiga e que hoje atrai o interesse dos clínicos devido à grande capacidade de tratar infecções por patógenos com resistência avançada⁽³⁷⁾. Apesar da importância, a fosfomicina foi pouco testada nas uroculturas do estudo, devido a isso sua análise se limitou somente as amostras com *Escherichia coli*, o que não deixa de ser relevante uma vez que é a bactéria de maior prevalência em ITU.

A amicacina foi o antibiótico que apresentou as menores taxas de resistência tanto geral quanto para as bactérias estratificadas, destacando-se para as bactérias do gênero *Klebsiella spp.*, em que a amicacina teve somente 2,3% de resistência. Amplamente testada e com baixa resistência, a amicacina é descrita na literatura como um antibiótico para uso em infecções nosocomiais com amplo espectro de ação; houve bom perfil de resistência a todas as bactérias analisadas, exceto para *Enterococcus spp.*, em que foi pouco testada, porém não é recomendado seu uso para tal agente microbiano⁽²³⁾. Contudo, é um antibiótico pertencente a classe dos aminoglicosídeos, e portanto, tem potencial ototóxico e nefrotóxico; tais efeitos colaterais tem maiores chances de ocorrer em terapias por mais de 5 dias, doses elevadas, em idosos e nos quadros de insuficiência renal⁽³³⁾.

No geral evidenciou-se que aumentam as percentagens de resistência com o decorrer da idade, tal dado pode ser explicado devido a essa faixa etária apresentar maior índice de infecções complicadas e uso prévio de antibióticos⁽³⁸⁾. Um estudo realizado por Hummers-Pradier *et al*⁽³⁹⁾ em 2005, apontou que a resistência de *Escherichia coli* aos antibióticos é mais provável em mulheres com maior idade, e além disso, que a resistência as fluoroquinolonas, SMX-TMP e cefazolina, foi mais comum em pacientes idosas, condizente com o apresentado no presente estudo, com particular destaque para as quinolonas que obtiveram grande ascensão das taxas de percentagem de resistência com o decorrer da idade, principalmente nos homens acima de 70 anos.

A nitrofurantoína apresentou suas maiores taxas de resistência entre as faixas etárias mais jovens, com destaque para o sexo masculino, chegando a pico de 50,0% de resistência entre 5 a 12 anos; cabe lembrar que nessa faixa etária e sexo há grande prevalência de *Proteus spp.*, sendo esse um microorganismo que possui alta resistência a nitrofurantoína descrita na literatura⁽²³⁾.

As cefalosporinas, por sua vez, são antibióticos amplamente utilizados no tratamento das ITUs na prática clínica, principalmente em gestantes devido a seu perfil de segurança⁽⁴⁰⁾. Assim como na maioria dos outros antibióticos testados, a resistência às cefalosporinas foi crescente conforme o aumento da faixa etária estudada. Os antibióticos cefazolina (1ª geração), cefuroxima (2ª geração), ceftriaxona (3ª geração) e cefepime (4ª geração) apresentaram taxas relativamente altas de resistência



bacteriana, sendo 11,8%, 10,6%, 12,3% e 6,2%, respectivamente, sobretudo nas infecções por *Klebsiella spp.* (24,4-29,7%). A resistência da *Escherichia coli* variou de 3,7 a 9,7% entre as cefalosporinas.

CONCLUSÃO

Conclui-se, portanto, que a região metropolitana da Foz do rio Itajaí apresentou a seguinte prevalência e perfil de resistência bacteriana:

Considerando a análise de resistência de todas as bactérias, obtiveram maiores taxas de resistência: ampicilina (54,4%), SMX-TMP (29,1%), ciprofloxacino (23,1%) e norfloxacino (23,1%); já os antibióticos com menores taxas de resistências bacterianas foram amicacina (0,6%), fosfomicina (0,8%) e piperaciclina + tazobactam (0,9%).

Escherichia coli foi isolada em 78% das uroculturas, com maior prevalência na meia idade, principalmente no sexo feminino. Obteve alta resistência à ampicilina (51,0%), SMX-TMP (30,9%), ciprofloxacino (25,4%) e norfloxacino (25,2%) e baixa resistência à amicacina (0,2%), piperaciclina + tazobactam (0,2%), fosfomicina (0,7%) e nitrofurantoína (2,9%).

Klebsiella spp. contabilizou 10,7% das uroculturas, com aumento de prevalência com o decorrer da idade. Exibiu baixa resistência para amicacina (2,3%), piperaciclina + tazobactam (6,0%) e gentamicina (10,7%). Os demais antibióticos obtiveram taxas de resistência acima de 20%, com destaque para ampicilina (99%) e nitrofurantoína (52,8%).

Proteus spp. obteve 5,0% de prevalência, com maior prevalência nas faixas etárias pediátricas. É intrinsecamente resistente a nitrofurantoína (98,9%) e obteve resistências consideráveis para ampicilina (22,5%) e SMX-TMP (13,4%). Os demais antibióticos obtiveram taxas de resistência abaixo de 10%, e, foram nulas para amicacina, cefepime e piperaciclina + tazobactam.

Enterococcus spp. foi responsável por 2,7% das uroculturas, sendo esse o único gram-positivo do grupo das 5 principais bactérias. Apresentou baixa resistência a ampicilina (2,0%), sendo essa a única situação em que ampicilina apresentou boa atividade.

Pseudomonas aeruginosa foi prevalente em 0,8% das uroculturas, principalmente em homens acima de 70 anos; apresentou maior percentil de resistência a norfloxacino (11,1%), e, menor a amicacina e gentamicina (3,2%).

Por fim, observou-se elevados índices de resistência bacteriana a antibióticos comumente utilizados na prática clínica, e tais índices variam amplamente dentre os antibióticos conforme sexo, faixa etária e agente etiológico. A análise do perfil regional de resistência bacteriana tem como intuito auxiliar a tomada de decisão do médico, a fim de empregar a melhor terapêutica empírica para ITU e



combater a elevada taxa de resistência bacteriana para determinados antibióticos como as quinolonas, que apresentaram taxas em um ambiente ambulatorial superiores a taxas exclusivamente hospitalares de estudos de décadas passadas; para que, em um futuro não muito distante, drogas fundamentais para o tratamento de várias doenças infecciosas não se tornem inviáveis devido à alta resistência bacteriana.

REFERÊNCIAS

1. Kumar S, Lerma E, Dave A, *et al.* Urinary Tract Infections. *Disease-a-Month*. 2015;61(2):45-59.
2. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nature Reviews Urology*. 2010;7(12):653.
3. 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.
4. Carvalho GF, Rocha LCA, Monti PR. Urocultura e exame comum de urina: considerações sobre sua coleta e interpretação. *AMRIGS*. 2006;50(1):59-62.
5. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infectious disease clinics of North America*. 2014;28(1):1-13.
6. Gupta K, Bhadelia N. Management of urinary tract infections from multidrug-resistant organisms. *Infectious disease clinics of North America*. 2014;28(1):49-59.
7. Shepherd AK, Pottinger PS. Management of urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance. *Medical Clinics*. 2013;97(4):737-757
8. Stein R, Dogan HS, Hoebcke P *et al.* Urinary tract infections in children: EAU/ESPU Guidelines. *European Urology*. 2014;67(3):546-558
9. Kasper DL, Fauci AS. *Doenças infecciosas de Harrison*. 2 ed. Porto Alegre: AMGH; 2015.
10. Rocha JL, Tuon FF, Johnson JR. Sex, drugs, bugs, and age: rational selection of empirical therapy for outpatient urinary tract infection in an era of extensive antimicrobial resistance. *Braz J Infect Dis*. 2012;16(2):115-121.
11. Laupland KB, Ross T, Pitout JDD *et al.* Community-onset urinary tract infections: a population-based assessment. *Infection*. 2007;(35):150-153.
12. Verma M, Chhatwal J, Singh D. Congenital malformations: a retrospective study of 10,000 cases. *Indian J Pediatr*. 1991;58(2):245-52.
13. Kaye D. Complicated Urinary Tract Infection in the Geriatric Population. *Curr Geriatr Rep*. 2015;4(1):79-86.



14. Braoios A, Turatti TF, Meredija LCS *et al.* Infecções do trato urinário em pacientes não hospitalizados: etiologia e padrão de resistência aos antimicrobianos. *J Bras Patol Med Lab.* 2009;45(6):449-456.
15. Lo DS, Shieh HH, Ragazzi SLB *et al.* Infecção urinária comunitária: etiologia segundo idade e sexo. *J Bras Nefrol.* 2013;35(2):93-98.
16. Jang J, Hur HG, Sadowsky MJ. Environmental *Escherichia coli*: ecology and public health implications - a review. *J Appl Microbiol.* 2017;123(3):570-581.
17. Clegg S, Murphy CN. Epidemiology and virulence of *Klebsiella pneumoniae*. *Microbiol Spectr.* 2016;4(1):1-17.
18. Koch VH, Zuccolotto SMC. Infecção do trato urinário: em busca das evidências. *J Pediatr (Rio J).* 2003;79(1):97-106.
19. Hooton TM. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med.* 2012;366:1028-1037;
20. Kline KA, Lewis AL. Gram-positive uropathogens, polymicrobial urinary tract infection, and the emerging microbiota of the urinary tract. *Microbiol Spectr.* 2016;4(2):1-31.
21. Pobiega M, Maciag J, Pomorska-Wesolowska M *et al.* Urinary tract infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* among children in Southern Poland: Virulence factors and antibiotic resistance. *Journal of Pediatric Urology.* 2016;12(1):36.
22. Newman JW, Floyd RV, Fothergill JL. The contribution of *Pseudomonas aeruginosa* virulence factors and host factors in the establishment of urinary tract infections. *FEMS Microbiol Lett.* 2017;364(15):124.
23. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman.* 13 ed. Porto Alegre: AMGH; 2019.
24. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR *et al.* Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Clin Infect Dis.* 1999;29(4):745-58.
25. Gupta K, Hooton TM, Naber KG *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. *2011;52(5):103-20.*
26. Gupta K, Hooton TM, Stamm WE. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. *2001;135(1):41-50.*
27. Iqbal J, Rahman M, Kabir MS *et al.* Increasing ciprofloxacin resistance among prevalent urinary tract bacterial isolates in Bangladesh. *Jpn J Med Sci Biol.* 1997;50:241-50.
28. Garcia-Rodriguez JA. Bacteriological comparison of cefixime in patients with noncomplicated urinary tract infection in Spain. Preliminary results. *Chemotherapy.* 1998;44(1):28-30.

29. Oteo J, Lázaro E, de Abajo FJ *et al.* Antimicrobial-resistant invasive *Escherichia coli*, Spain. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(4):546-553.
30. Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO.SENS study. 2003;22(2):49-52.
31. Paterson DL. "Collateral damage" from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin Infect Dis.* 2004;38(4):341-345.
32. Ramphal R, Ambrose PG. Extended-spectrum β -lactamases and clinical outcomes: current data. *Clin Infect Dis.* 2006;42(4):164-172.
33. Katzung BG, Trevor AJ. *Farmacologia Básica e Clínica.* 13 ed. Porto Alegre: AMGH; 2017.
34. Gales AC, Sader HS, Jones RN *et al.* Urinary tract infection trends in Latin American hospitals: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-2000). 2002;44(3):289-99.
35. Katsarolis I, Poulakou G, Athanasia S *et al.* Acute uncomplicated cystitis: from surveillance data to a rationale for empirical treatment. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;35(1):62-67.
36. Cunha MA, Assunção GLS, Medeiros IM *et al.* Antibiotic resistance patterns of urinary tract infections in a northeastern Brazilian capital. *Rev Inst Med Trop S Paulo.* 2016;58(2):1-4.
37. Falagas ME, Voulamanou EK, Samonis G, *et al.* Fosfomycin. *Clin Microbiol Ver.* 2016;29(2):321-47.
38. Dallacorte RR, Schneider RH, Weber WW. Perfil das infecções do trato urinário em idosos hospitalizados na Unidade de Geriatria do Hospital São Lucas da PUCRS. *Scientia Medica.* 2007;17(4):197-204.
39. Hummers-Pradier E, Koch M, Ohse AM *et al.* Antibiotic resistance of urinary pathogens in female general practice patients. *Scand J Infect Dis.* 2005;37(4):256-261.
40. Duarte G, Marcolin AC, Quintana SM *et al.* Infecção urinária na gravidez. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008;30(2):93-100.

TABELAS

Tabela 1 – Número de uroculturas por resultado.

Resultado	N (%)
Sem crescimento bacteriano	24509 (85,3)
Com crescimento bacteriano	4226 (14,7)
<100.000 UFC/ml e	411 (1,4)
>100.000 UFC/ml	3815 (13,3)
Ambulatoriais (incluídos)	3708 (12,9)
TOTAL	28735 (100,0)

Fonte: Dados da pesquisa (2019).

N = número absoluto; % = percentual.

**Tabela 2** – Número de uroculturas positivas por sexo.

Sexo	N (%)
Feminino	3198 (86,2)
Masculino	510 (13,8)
TOTAL	3708 (100,0)

Fonte: Dados da pesquisa (2019).

N = número absoluto; % = percentual.

Tabela 3 – Uroculturas positivas por sexo por faixa etária.

Faixa etária	Sexo	
	Feminino N (%)	Masculino N (%)
0 a 4 anos	167 (5,2)	52 (10,2)
5 a 12 anos	128 (4,0)	18 (3,5)
13 a 39 anos	1002 (31,3)	40 (7,8)
40 a 69 anos	1141 (35,7)	127 (24,9)
>70 anos	760 (23,8)	273 (53,5)
TOTAL	3198 (100,0)	510 (100,0)

Fonte: Dados da pesquisa (2019).

N = número absoluto; % = percentual.

Tabela 4 – Prevalência dos microrganismos nas uroculturas positivas.

Microrganismo	N (%)
<i>Escherichia coli</i>	2893 (78,0)
<i>Klebsiella spp.</i>	395 (10,7)
<i>Proteus spp.</i>	187 (5,0)
<i>Enterococcus spp.</i>	100 (2,7)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	31 (0,8)
Outras	102 (2,8)
TOTAL	3708 (100,0)

Fonte: Dados da pesquisa (2019).

N = número absoluto; % = percentual.

**Tabela 5** – Prevalência dos microrganismos por faixa etária e sexo.

Faixa etária	Microrganismo									
	<i>Escherichia coli</i>		<i>Klebsiella spp.</i>		<i>Proteus spp.</i>		<i>Enterococcus spp.</i>		<i>P. aeruginosa</i>	
	F (%)	M (%)	F (%)	M (%)	F (%)	M (%)	F (%)	M (%)	F (%)	M (%)
0 a 4 anos	74,1	57,1	3,0	2,0	19,9	38,8	0,6	0,0	2,4	2,0
5 a 12 anos	82,8	35,3	0,8	11,8	12,5	47,1	3,1	5,9	0,8	0,0
13 a 39 anos	84,2	80,6	9,1	16,7	3,4	2,8	2,7	0,0	0,6	0,0
40 a 69 anos	84,2	76,2	10,7	14,8	2,7	4,1	2,2	4,1	0,3	0,8
>70 anos	80,6	57,2	11,4	28,4	4,3	4,1	2,8	6,6	0,8	3,7

Fonte: Dados da pesquisa (2019).

F = feminino; M = masculino; % = percentagem.

Tabela 6 – Resistência aos antibióticos por microrganismo.

Antibiótico	Microrganismo					
	Todas bactérias %	<i>E. coli</i> %	<i>Klebsiella spp.</i> %	<i>Proteus spp.</i> %	<i>Enterococcus spp.</i> %	<i>P. aeruginosa</i> %
Ampicilina	54,4	51,0	99,0	22,5	2,0	-
SMX-TMP	29,1	30,9	23,0	13,4	-	-
Ciprofloxacina	23,1	25,4	20,4	1,6	10,0	6,5
Norfloxacilina	23,1	25,2	20,8	3,4	2,6	11,1
Nitrofurantoína	14,1	2,9	52,8	98,9	4,1	-
Ceftriaxona	12,3	9,7	29,7	1,7	-	-
Cefazolina	11,8	7,6	28,4	8,0	-	-
Cefuroxima	10,6	6,4	26,6	8,0	-	-
Amoxicilina + Ácido Clavulânico	8,7	4,1	25,1	6,5	-	-
Gentamicina	7,9	7,6	10,7	3,2	-	3,2
Cefepime	6,2	3,7	24,4	0,0	-	6,5
Piperacilina + Tazobactam	0,9	0,2	6,0	0,0	-	6,5
Fosfomicina	0,8	0,7	-	-	-	-
Amicacina	0,6	0,2	2,3	0,0	-	3,2

Fonte: Dados da pesquisa (2019).

% = percentagem; - = testagem inferior a 5%.

**Tabela 7** – Porcentagem de resistência aos antibióticos por faixa etária e sexo.

Antibióticos	Faixa etária									
	0 - 4 anos		5 - 12 anos		13 - 39 anos		40 - 69 anos		> 70 anos	
	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M
Ampicilina	43,2	49,0	57,1	44,4	47,5	74,4	53,0	74,8	55,9	78,4
SMX-TMP	27,2	17,6	32,5	5,9	23,4	22,5	26,3	35,0	34,9	48,0
Ciprofloxacina	6,1	0,0	4,0	0,0	16,0	28,2	21,5	37,6	32,8	46,6
Norfloxacina	9,0	0,0	5,6	0,0	16,0	25,8	21,5	40,4	31,6	48,4
Nitrofurantoína	21,3	42,0	15,0	50,0	10,2	23,1	9,1	21,7	14,3	32,8
Ceftriaxona	3,7	0,0	3,0	0,0	5,3	24,0	6,4	33,7	20,0	36,7
Cefazolina	2,5	9,8	1,6	11,8	6,4	27,5	8,1	31,4	17,0	35,1
Cefuroxima	2,5	7,8	1,6	11,8	5,7	20,5	6,9	28,8	15,8	32,2
Amoxicilina + Ác. clavulânico	1,3	8,7	2,6	6,3	5,1	27,0	6,0	20,8	10,9	30,3
Gentamicina	2,4	1,9	5,6	5,9	5,3	10,0	6,2	14,3	11,3	19,0
Cefepime	1,2	0,0	1,5	0,0	1,4	8,3	3,0	24,4	9,0	23,4
Piperacilina + Tazobactam	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,4	4,3	1,2	5,8
Fosfomicina	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6	0,0	1,0	0,0	0,8	3,1
Amicacina	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,5	3,4	0,5	2,8

Fonte: Dados da pesquisa (2019).

F = feminino; M = masculino.