

## Evolução da resistência bacteriana em infecção comunitária do trato urinário em idosos

*Evolution of bacterial resistance in community-acquired urinary tract infection in the elderly*

*Evolución de la resistencia bacteriana en infección comunitaria del tracto urinario en ancianos*

<https://doi.org/10.17058/reci.v9i1.10468>

Recebido em: 09/08/2017

Aceito em: 19/09/2018

Disponível online: 17/01/2019

**Autor Correspondente:**

\*José Rodrigues do Carmo Filho  
biomedico53@gmail.com

Av. Universitária, 1440, Setor Leste Universitário,  
Goiânia/GO, Brasil. CEP: 74605-010

Christiano Patrício Póvoa,<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7685-2790>  
Rodrigo Cardoso da Silva,<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1594-2960>  
Kamila Cardoso dos Santos,<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9367-4837>  
Adenicia Custódia Silva e Souza,<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2296-3786>  
Milca Severino Pereira,<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8144-7853>  
\*José Rodrigues do Carmo Filho,<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5044-5724>

<sup>1</sup>Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, GO, Brasil,

<sup>2</sup>Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brasil.

### RESUMO

**Justificativa e Objetivos:** Infecções do trato urinário de origem comunitária em idosos são frequentes. O estudo objetivou avaliar a prevalência e a evolução da resistência das bactérias gram-negativas de infecção comunitária do trato urinário em idosos. **Métodos:** Estudo transversal, dividido em dois períodos 2011-2012 e 2013-2015, realizado no município de Goiânia, Goiás, de 2011 a 2015, com a participação de quatro laboratórios clínicos. Todos os relatórios positivos de urocultura com o respectivo antibiograma foram considerados. Apenas o primeiro laudo de exame de cada paciente foi incluído na análise, a menos que a reinfecção ocorra três meses após a primeira. **Resultados:** Foram analisados 3.388 antibiogramas. Os microrganismos mais frequentemente isolados foram sucessivamente *E. coli* (75,6%), *K. pneumoniae* (16,6%) e *Proteus spp.* (5,7%). *E. coli* apresentou alta taxa de resistência à Sulfonamida (40,5%), Ciprofloxacina (35,0%) e aumento da resistência as Cefalosporinas de 2ª Geração ( $p = 0,007$ ). As maiores taxas de resistência em *K. pneumoniae* foram para Sulfonamida (35,2%), Nitrofurantoína (37,9%), Gemifloxacina (46,1%) e Ofloxacina (46,1%) com aumento da evolução da resistência aos carbapenems ( $p = 0,03$ ) e Cefalosporinas da 1ª Geração ( $P = 0,049$ ). Para *Proteus spp.*, a maior resistência foi para Gemifloxacina (46,11%), Ofloxacina (46,11%), Nitrofurantoína (76,68%) e Levofloxacina (81,87%). *Enterobacter spp.*, resistência à Gemifloxacina (42,9%), Ofloxacina (42,9%), Cefalosporinas da 1ª Geração (44,3%) e Levofloxacina (77,1%), com evolução da resistência à Cefalosporina de 2ª geração ( $p = 0,0057$ ). **Conclusão:** A prevalência da resistência bacteriana foi elevada para os principais antimicrobianos testados e foi identificada tendência para o aumento da resistência entre os microrganismos analisados.

**Descritores:** Infecções Bacterianas. Infecções por Enterobacteriaceae. Agentes Antimicrobianos. Sistema Urinário. *Escherichia coli*.

### ABSTRACT

**Background and Objectives:** Urinary tract infections of community origin in the elderly are frequent. The study aimed to evaluate the prevalence and evolution of resistance of gram-negative bacteria to community-acquired urinary tract infection in the elderly. **Methods:** Cross-sectional study, divided into two periods 2011-2012 and 2013-2015, carried out in the municipality of Goiânia, Goiás, Brazil from 2011 to 2015, with the participation of four clinical laboratories. All positive uroculture reports with the respective antibiogram were considered.

Rev. Epidemiol. Controle Infecç. Santa Cruz do Sul, 2019 Jan-Mar;9(1):08-14. [ISSN 2238-3360]

Please cite this article in press as: PÓVOA, Christiano Patrício et al. Evolução da resistência bacteriana em infecção comunitária do trato urinário em idosos. Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção, Santa Cruz do Sul, v. 9, n. 1, jan. 2019. ISSN 2238-3360. Disponível em: <<https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/10468>>. Acesso em: 20 fev. 2019. doi:<https://doi.org/10.17058/reci.v9i1.10468>



Exceto onde especificado diferentemente, a matéria publicada neste periódico é licenciada sob forma de uma licença Creative Commons - Atribuição 4.0 Internacional. <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Only the first report of each patient was included in the analysis, unless reinfection occurred three months after the first. **Results:** A total of 3,388 antibiograms were analyzed. The most frequently isolated microorganisms were successively *E. coli* (75.6%), *K. pneumoniae*, (16.6%) and *Proteus* spp. (5.7%). *E. coli* showed a high resistance rate for Sulfonamide (40.5%), Ciprofloxacin (35.0%) and increased resistance to 2nd Generation Cephalosporins ( $p = 0.007$ ). The highest resistance rates in *K. pneumoniae* were to Sulfonamide (35.2%), Nitrofurantoin (37.9%), Gemifloxacin (46.1%) and Ofloxacin (46.1%) with Increase in resistance evolution to Carbapenems ( $p = 0.03$ ) and Cephalosporins of the 1st Generation ( $p = 0.049$ ). For *Proteus* spp., the highest resistance were to Gemifloxacin (46.11%), Ofloxacin (46.11%), Nitrofurantoin (76.68%) and Levofloxacin (81.87%). *Enterobacter* spp., had greater resistance to Gemifloxacin (42.9%), Ofloxacin (42.9%), 1st Generation Cephalosporins (44.3%) and Levofloxacin (77.1%), with evolution of resistance to 2nd Generation Cephalosporin ( $p = 0.0057$ ). **Conclusion:** The prevalence of bacterial resistance was high for the main antimicrobials tested and a trend was identified for the increase of resistance among the analyzed microorganisms.

**Keywords:** Bacterial Infections. Enterobacteriaceae Infections. Anti-Infective Agents. Urinary tract. *Escherichia coli*.

## RESUMEN

**Justificación y objetivos:** Las infecciones del tracto urinario de origen comunitario en ancianos son frecuentes. El estudio objetivó evaluar la prevalencia y la evolución de la resistencia de las bacterias gram-negativas de infección comunitaria del tracto urinario en ancianos.

**Métodos:** Estudio transversal, dividido en dos períodos 2011-2012 y 2013-2015, realizado en el municipio de Goiânia, Goiás, Brasil, de 2011 a 2016, con la participación de cuatro laboratorios clínicos. Se consideraron todos los informes positivos de urocultura con el respectivo antibiograma. Sólo el primer laudo de examen de cada paciente fue incluido en el análisis, a menos que la reinfección ocurrió tres meses después de la primera. **Resultados:** Un total de 3388 antibiogramas fueron analizados. Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron sucesivamente *E. coli* (75,6%), *K. pneumoniae* (16,6%) y *Proteus* spp. (5,7%). *E. coli* presentó alta tasa de resistencia a la Sulfonamida (40,5%), Ciprofloxacino (35,0%) y aumento de la resistencia a las Cefalosporinas de segunda generación ( $p = 0,007$ ). Las mayores tasas de resistencia en *K. pneumoniae* fueron para la Sulfonamida (35,2%), la Nitrofurantoína (37,9%), la Gemifloxacina (46,1%) y la Ofloxacina (46,1%) con un aumento de la evolución de la resistencia a los Carbapenemas ( $p = 0,03$ ) y Cefalosporinas de la 1ª Generación ( $P = 0,049$ ). Para *Proteus* spp., La mayor resistencia fue para Gemifloxacina (46,11%), Ofloxacina (46,11%), Nitrofurantoína (76,68%) y Levofloxacina (81,87%). *Enterobacter* spp., Las mayores tasas de resistencia fueron para a la Gemifloxacina era (42,9%), Ofloxacina (42,9%) de las Cefalosporinas de 1ª generación (44,3%) y Levofloxacina (77,1%), un aumento de la resistencia a la Cefalosporina 2ª generación ( $p = 0,0057$ ).

**Conclusión:** La prevalencia de la resistencia bacteriana fue elevada para los principales antimicrobianos probados y se identificó una tendencia al aumento de la resistencia entre los microorganismos analizados.

**Palabras clave:** Infecciones Bacterianas. Infecciones por Enterobacteriaceae. Antiinfecciosos. Sistema Urinario. *Escherichia coli*.

## INTRODUÇÃO

A infecção no trato urinário (ITU) é frequente no mundo, podendo ser nosocomial ou comunitária. Em idosos, a ITU é o segundo tipo de infecção mais comum, sendo a maioria causada por bactérias.<sup>1,2</sup>

Os patógenos mais comuns são os organismos gram-negativos com destaque para *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*. *Escherichia coli* é identificada em cerca de 60% a 90% das ITU de origem comunitária.<sup>3,4</sup>

Desde o advento da introdução da penicilina no arsenal terapêutico de uso humano, assiste-se o crescente aumento da prevalência de microrganismos resistentes tanto nas ITU de origem hospitalar quanto comunitária.<sup>5</sup>

Para o tratamento empírico deve-se considerar o agente etológico mais provável, o uso prévio de antimicrobianos, a disponibilidade do antimicrobiano, a farmacocinética do medicamento, e o padrão local de resistência. Variações no perfil de resistência ocorrem entre diferentes regiões geográficas, mesmo dentro do mesmo país.<sup>6,7</sup>

O aumento da prevalência da resistência bacteriana representa um desafio para o tratamento destas infecções, necessitando, portanto, revisões e análises periódicas do perfil de susceptibilidade dos microrganismos associados

com tais infecções e até mesmo detectar a emergência de novos patógenos causadores de ITU.

Esse estudo teve como objetivo avaliar a prevalência e a evolução da resistência das bactérias gram-negativas de infecção comunitária do trato urinário em idosos.

## MÉTODOS

Estudo transversal realizado entre janeiro de 2011 a dezembro de 2015, na cidade de Goiânia, localizada no Centro-Oeste do Brasil, cuja população é de 1.448.639.<sup>8</sup>

Participaram do estudo quatro laboratórios clínicos, sendo três particulares e um laboratório escola de uma universidade. Foram analisados todos os laudos de urocultura positiva realizados conforme os procedimentos de rotina de cada laboratório participante. Em todos os casos, foram registradas a idade, o sexo, a espécie bacteriana e o padrão de susceptibilidade aos antimicrobianos. As culturas foram obtidas a partir da urina coletada de jato médio e levadas imediatamente para os laboratórios, sendo processadas e incubadas em Agar CLED, a uma temperatura de 35°C. Uma urocultura foi considerada positiva quando apresentou uma contagem bacteriana de mais de 100.000 unidades formadoras de colônias. A identificação isolada foi feita pelo sistema automatizado

VITEK2 (BioMérieux). O teste de susceptibilidade antimicrobiana foi realizado utilizando o sistema automatizado VITEK2 (BioMérieux).

Considerou-se no estudo somente os registros de pacientes com idade igual ou superior a 60 anos, no momento da realização da urocultura. Somente o primeiro laudo de exame de cada paciente foi incluído para análise, mas em caso de reinfecção pelo mesmo microrganismo no intervalo de tempo inferior a três meses e com perfil de susceptibilidade diferente ao do microrganismo da infecção anterior foram considerados.

Os dados demográficos, os microrganismos identificados e os respectivos perfis de susceptibilidade foram transcritos dos laudos microbiológicos para um banco de dados construído a partir do *Statistical Package for Social Sciences* v.20.0 – IBM.

Não foram considerados dados como a presença de paraplegia, cirurgias prévias, uso anterior de antimicrobianos, uso de sondas, procedimentos invasivos e internações anteriores. Essas variáveis não estavam disponíveis nos laboratórios participantes.

Foram analisados os perfis de resistência às seguintes classes de antimicrobianos: Aminoglicosídeos, Carbapemênicos, Cefalosporinas de 1ª Geração, Cefalosporinas de 2ª Geração, Cefalosporinas de 3ª Geração, Cefalosporinas de 4ª Geração, Penicilinas, Polimixinas, Quinolonas, Nitrofurantoína e Sulfonamida.

A susceptibilidade aos antimicrobianos foi classificada em sensível e resistente, sendo os resistentes intermediários classificados como resistentes. Todos os testes e interpretações dos *breakpoints* foram feitos de acordo com as recomendações do *Clinical and Laboratory Standards Institute*.<sup>9</sup>

Nesse estudo, o perfil de resistência foi considerado alto ou baixo conforme já descrito.<sup>6</sup> Os dados referentes à sensibilidade aos antimicrobianos foram analisados e reunidos de acordo com o percentual de resistência a cada um dos antimicrobianos avaliados.

Para avaliar a evolução da resistência, o estudo foi dividido em dois períodos, o primeiro nos anos de 2011-

2012 e o segundo, 2013-2015. As taxas de resistência foram apresentadas em porcentagens em relação ao total de casos de cada período e feitos os cálculos estatísticos para verificar se ocorreu aumento de resistência das bactérias em relação às classes de antimicrobianos testados entre os períodos considerados. O teste do Qui-quadrado foi utilizado para comparar a prevalência da resistência bacteriana entre os antimicrobianos. Quando a amostra foi menor do que 20, usou-se o Teste Exato de Fischer. A significância do teste estatístico foi definida quando o valor de  $p < 0,05$ .

Este estudo é parte integrante de outro projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Brasil, com o registro de número 348.549.

## RESULTADOS

Os laboratórios processaram 129.150 amostras do jato médio da urina, no período de 2011 a 2015, dos quais 11.260 (8,71%) foram positivos para a presença de bactérias, com produção de antibiograma. Desses, 3.388 (30,1%) foram isolados de idosos. Os agentes predominantes das ITU foram sucessivamente, *E. coli*, com 2.563 (75,65%) isolados, *K. pneumoniae*, com 562 (16,59%) isolados, *Proteus spp.*, com 193 (5,70%) isolados e *Enterobacter spp.*, com 70 (2,07%) isolados.

*E. coli* foi o isolado mais implicado em ambos os sexos, com prevalência maior no sexo feminino (79,0%) do que no masculino (64,2%) ( $p < 0,05$ ). Para os demais microrganismos, a maior incidência ocorreu no sexo masculino, *K. pneumoniae* (24,3%) e *Proteus spp.* (7,4%) e *Enterobacter spp.* (4,2%). As mulheres foram mais infectadas do que os homens em uma proporção de 3,4 mulheres para cada homem.

A faixa etária dos pacientes variou de 60 até 100 anos, com média de idade de 73 anos (IC 95% 73,31 - 73,81). As maiores prevalências para *E. coli* e *K. pneumoniae* ocorreram na faixa etária de 60-70 anos. Para *Proteus spp.* e *Enterobacter spp.*, foi entre 71 e 80 anos (Figura 1).

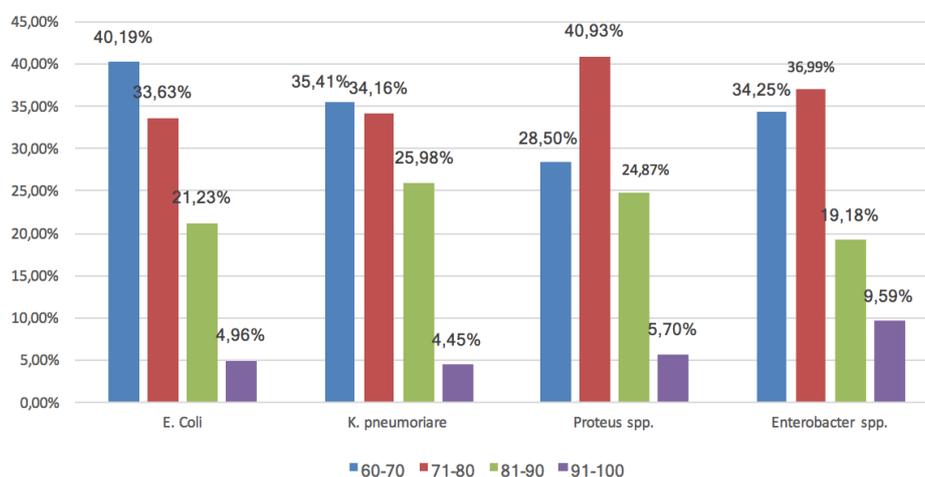


Figura 1. Prevalência e distribuição dos microrganismos por faixa etária no período 2011-2015.

Para Cefalosporinas de 1ª Geração, as taxas de isolados resistentes são altas (Tabela 1) e ocorreu redução na evolução da resistência para *E. coli* ( $p = 0,0188$ ) (Tabela 1) e aumento na evolução de resistência para *K. pneumoniae* ( $p = 0,0496$ ) (Tabela 1). Em relação à Cefalosporinas de 2ª Geração, as taxas de isolados resistentes foram baixas (Tabela 1), porém houve aumento na evolução da resistência para todos os uropatógenos, exceto para *Proteus spp.* (Tabela 1). Entre os Carbapemênicos, as porcentagens de resistência em geral foram baixas (Tabela 1), todavia ocorreu aumento na evolução da resistência para *K. pneumoniae* ( $p = 0,0271$ ) (Tabela 3). Na classe das Quinolonas, *Enterobacter spp.* teve alta porcentagem de resistência para todas as drogas (Tabela 1) e aumento na evolução da resistência ( $p = 0,0022$ ) (Tabela 1). Já *E. coli* teve alta prevalência de resistência para Ácido Nalidíxico, Ciprofloxacina e Norfloxacina (Tabela 1) e diminuição na evolução da resistência ( $p = 0,0009$ ) (Tabela 1). Quanto a Nitrofurantoína e Sulfonamida ocorreram altas taxas de resistência (Tabela 1), mas não houve aumento na evolução da resistência.

## DISCUSSÃO

Infecção do trato urinário é uma das doenças mais comumente encontrada e causada principalmente por enteropatógenos e acomete indivíduos de todas as faixas etárias, em todo o mundo.<sup>5</sup>

Dentre os microrganismos identificados, a *E. coli* (75,6%) foi o principal patógeno responsável por ITU de origem comunitária e sua prevalência foi significativamente maior entre as mulheres (79,0%) ( $p < 0,05$ ) como encontrado em outro. Entretanto, essa prevalência pode variar entre diferentes regiões geográficas. Essas diferenças podem expressar as características locais, o que justifica o necessário conhecimento das particularidades regionais dessas infecções, que antecede a escolha do antimicrobiano mais adequado para seu uso empírico.<sup>5,10</sup>

A maior prevalência das ITU em mulheres identificada nesse estudo, pode ser associada à sua fisiologia reprodutiva e anatômica. Nas mulheres, na região peri-uretral,

**Tabela 1.** Resistência de *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.* isolada da urina por classe de antimicrobiano e ano de estudo (2011-2015).

Antimicrobianos	<i>E. coli</i>					<i>K. pneumoniae</i>					<i>Proteus spp.</i>					<i>Enterobacter spp.</i>				
	201 -2012		2013-2015		p A vs B	201 -2012		2013-2015		p A vs B	201 -2012		2013-2015		p A vs B	201 -2012		2013-2015		p A vs B
	A	B	A	B		A	B	A	B		A	B	A	B						
	n= 2147	n= 4626	n= 411	n= 1262	n= 203	n= 380	n= 184	n= 168												
	N	%	N	%		N	%	N	%		N	%	N	%		N	%	N	%	
Aminoglicosídeos	86	4,0	104	2,2	0,3605	15	3,7	42	3,3	0,8474	2	1,0	8	2,1	0,9999	5	2,7	4	2,3	0,5238
Carbapemênicos	8	0,4	6	0,1	0,9999	8	2,0	34	2,7	0,0271	1	0,5	3	0,8	0,2500	5	2,7	0	0,0	0,9999
Cefalosporinas de 1ª Geração	72	3,3	148	3,2	0,0188	13	3,2	58	4,6	0,0496	14	6,9	31	8,2	0,7633	5	2,7	5	3,0	0,5238
Cefalosporinas de 2ª Geração	402	18,8	891	19,3	0,0074	76	18,5	212	16,8	0,0357	48	23,6	71	18,7	0,0793	49	26,6	46	27,4	0,0057
Cefalosporinas de 3ª Geração	114	5,3	201	4,3	0,3667	33	8,0	82	6,5	0,2205	9	4,4	9	2,4	0,6471	11	6,0	12	7,1	0,1461
Cefalosporinas de 4ª Geração	38	1,8	106	2,3	0,386	15	3,7	47	3,8	0,4651	2	1,0	3	0,8	0,9999	5	2,7	6	3,6	0,5455
Monobactama	10	0,5	21	0,4	0,9999	0	0,0	1	0,1	0,9999	3	1,5	0	0,0	0,9999	3	1,6	0	0,0	0,9999
Penicilinas	215	10,0	392	8,5	0,1765	55	13,4	136	10,8	0,1400	14	6,9	14	3,7	0,3845	31	16,9	37	22,0	0,3826
Polimixina	2	0,0	5	0,1	0,9999	1	0,3	0	0,0	0,9999	1	0,5	3	0,8	0,9999	1	0,6	0	0,0	0,9999
Quinolonas	862	40,1	1828	39,5	0,0009	115	28,0	320	25,3	0,1855	41	20,2	88	23,2	0,8707	48	26,1	30	17,9	0,0022
Nitrofurantoína	49	2,3	174	3,76	0,766	39	9,5	174	13,8	0,5466	43	21,18	105	27,63	0,5934	10	5,4	12	7,1	0,0868
Sulfonamida	289	13,5	750	16,21	0,1655	41	9,9	156	12,4	0,2445	25	12,32	45	11,84	0,9432	11	6,0	16	9,5	0,0719

os microrganismos colonizantes formam biofilme, escapando da resposta imune e da ação dos antimicrobianos. Em mulheres idosas, as mudanças na microbiota vaginal e a redução de estrogênios favorecem o crescimento de bactérias gram-negativas que são frequentemente associadas com ITU.<sup>11,12</sup>

Quanto aos homens idosos, a incidência de ITU é menor do que entre as mulheres idosas porém, as taxas de ITU entre os homens com mais de 80 anos se aproximam às das mulheres com a mesma idade. Nessa população específica, há inúmeros fatores de risco que podem ser encontrados, tais como a diabetes mellitus, incontinência ou retenção urinária, que aumenta exposição a intervenções como cateterismo, que estão associados a maior susceptibilidade à infecção, e também a existência de doenças pré-existentes que resultam no uso reiterado de antimicrobianos.<sup>12-14</sup>

O aumento da resistência aos antimicrobianos é um problema crescente, não somente no ambiente hospitalar, mas também para pacientes não-hospitalizados com ITU. Medidas efetivas, como o uso racional de antimicrobianos, precisam ser efetivadas de modo a minimizar a evolução da resistência bacteriana aos antimicrobianos.<sup>7</sup>

Houve um aumento significativo da prevalência da resistência de *K. pneumoniae* para Carbapenêmicos e Cefalosporinas de 1ª e 2ª Geração, resultado compatível com outro estudo. O aumento da resistência bacteriana às cefalosporinas de 1ª e 2ª gerações pode estar associado ao uso frequente desses fármacos, para o tratamento de ITU e outras infecções adquiridas na comunidade, uma vez que estudo sugere uma relação entre uso de antimicrobiano e resistência bacteriana. Estudos conclusivos com amostras maiores precisam ser desenvolvidos para confirmar a evolução da resistência aos Carbapenêmicos.<sup>15,16</sup>

Estudo recente alerta sobre o surgimento e a disseminação desses genes de resistência na comunidade como sendo um dos principais desafios de saúde pública no mundo e coloca o surgimento de infecções comunitárias por bactérias produtoras de Carbapenemases como um grave risco para a piora de tal quadro. Apesar da diminuição da evolução da resistência para a Cefalosporina de 1ª Geração ( $p = 0,0188$ ) em *E. coli*, a resistência é elevada, o que limita o uso no tratamento empírico de ITU, devendo o mesmo ser utilizado após a avaliação da resistência *in vitro*.<sup>17</sup>

Em relação aos casos de ITU causados por *K. pneumoniae*, o aumento na evolução da resistência para Cefalosporina de 1ª geração sugere a possível presença de genes para a produção de Beta-Lactamases, enquanto que para Cefalosporina de 2ª geração diminuiu, contrário ao que foi descrito em outro estudo.<sup>18</sup> Essa classe de antimicrobianos geralmente possui pouca eficácia e mais efeitos adversos quando comparado com outros antimicrobianos usados no tratamento da ITU. Portanto, só poderá ser usada mediante o teste de susceptibilidade. O uso de Cefalosporinas de espectro estreito, no tratamento de ITU, é um dos campos ainda a ser investigado como indicado pela Sociedade Doenças Infecciosas da América e pela Sociedade Europeia de Microbiologia e

Doenças Infecciosas.<sup>6</sup>

Como os isolados apresentaram elevada prevalência na resistência às Cefalosporinas de 1ª Geração, seria esperado o mesmo em relação às Penicilinas, como já demonstrado. O uso de Penicilinas não é recomendado devido à sua baixa eficácia e alta prevalência de resistência no mundo.<sup>3,19</sup>

Apesar da baixa prevalência de resistência às Cefalosporinas de 2ª Geração entre as enterobactérias avaliadas, houve aumento na evolução da resistência em *E. coli* ( $p = 0,0074$ ), *K. pneumoniae* ( $p = 0,0357$ ) e *Enterobacter* spp. ( $p = 0,0057$ ). Um estudo semelhante feito na Grécia entre 2005-2010 também identificou aumento na evolução na resistência de *E. coli* em relação aos antimicrobianos dessa classe.<sup>18</sup> Portanto, seu uso como opção de tratamento empírico para ITU de origem comunitária, deverá ser usado com muita cautela.

As Cefalosporinas de 3ª Geração tiveram uma taxa de resistência de 12,29% para *E. coli*, 20,46% para *K. pneumoniae* e 32,86% para *Enterobacter* spp. Essa resistência pode estar associada com alguns mecanismos de resistência, que são frequentemente identificados em isolados hospitalares, os quais podem conter genes que expressam mais de um mecanismo de resistência simultaneamente, em especial, a produção de ESBL e Carbapenemases. A produção dessas enzimas está associada com plasmídeos que podem disseminar o mecanismo de resistência para outras bactérias de gênero e espécie não correlacionada.<sup>20</sup>

Apesar da prevalência de resistência para Cefalosporinas de 4ª geração não ser tão elevada para *K. pneumoniae* e *Enterobacter* spp. e baixa para os outros patógenos, essa classe de antibióticos possui amplo espectro de ação, alta eficiência e são pouco hidrolisados por beta-lactamases. Porém, devem ser utilizados com parcimônia, pois apresentam efeitos colaterais indesejáveis, sendo medicamentos recomendados somente em casos específicos quando não existirem outras opções de tratamento devido à resistência aos demais antimicrobianos.<sup>6,21</sup>

As Fluoroquinolonas possuem boa atividade *in vitro* contra uropatógenos, e podem ser administradas em um regime de tratamento curto, porém, atualmente esses microrganismos apresentam elevadas taxas de resistência a essa classe de antibióticos. A taxa de resistência à Fluoroquinolonas nesse estudo também foi elevada para os patógenos avaliados, mas a diminuição da evolução da resistência foi significativa somente para *E. coli* e *Enterobacter* spp. o que limita o seu uso empírico no tratamento das ITU de origem comunitária, usada somente nos casos que houver contra indicação de outros antimicrobianos. Em locais com alta prevalência da resistência às fluoroquinolonas, sugere que seja definido critérios locais para o seu uso empírico no tratamento da ITU de origem comunitária, pois o uso indiscriminado de fluoroquinolonas pode selecionar microrganismos resistentes a essa classe de antimicrobianos.<sup>6,22,23</sup>

No presente estudo, as taxas de resistência de *E. coli* as Sulfonamidas foram elevadas, o que sugere o uso criterioso desse antimicrobiano para tratamento de ITU

de origem comunitária. Sulfonamida é adequada para o tratamento empírico de uretrite não-complicada se a taxa de resistência local dos uropatógenos não exceder 20% ou se a linhagem infectante é conhecida e sensível.<sup>6</sup>

Os casos de isolados resistentes às Polimixinas em relação aos microrganismos estudados foram muito baixos, porém com aumento não significativo da resistência. A resistência de *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* spp. e *Enterobacter* spp. às Polimixinas assim como o aumento na evolução na resistência, raramente foi verificada. A Polimixina deve ser usada em casos extremos, pois apesar de sua alta eficiência, sua neurotoxicidade e nefrotoxicidade limitam sua indicação como drogas mais adequadas ao tratamento de ITU de origem comunitária.<sup>24,25</sup>

A Nitrofurantoina é considerada um agente eficaz para o tratamento de ITU, com poucos efeitos colaterais.<sup>6</sup> Entretanto nosso estudo ter identificado o aumento não significativo da resistência para os microrganismos considerados, essa droga não é recomendada para o tratamento empírico de ITU, pois a prevalência da resistência foi elevada.

A limitação desse estudo consiste na impossibilidade de classificar as ITU complicadas e não-complicadas, pela falta de dados nos registros analisados, bem como a ausência de informações dos pacientes sobre tratamento prévio com antibiótico, hospitalização e fatores de risco para ITU. Entretanto, trata-se de um primeiro estudo regional realizado em larga escala, para avaliar a prevalência e a evolução da resistência para as principais enterobactérias relacionadas com ITU. A prevalência da resistência das bactérias gram-negativas foi elevada para os principais antimicrobianos testados e a evolução da resistência foi significativa para Cefalosporinas de 1ª e 2ª geração e Carbapemênicos.

Conclui-se que o aumento da resistência bacteriana de origem comunitária requer cautela na escolha do antimicrobiano para uso empírico e sua prevalência deve ser monitorada periodicamente para que se conheça o padrão de suscetibilidade local, considerando a tolerabilidade e os efeitos ecológicos adversos do antimicrobiano a ser prescrito. Para os antimicrobianos que apresentaram elevada prevalência de resistência, recomenda-se seu uso somente após a realização do antibiograma.

## AGRADECIMENTOS

Aos laboratórios participantes e seus funcionários.

## REFERÊNCIAS

1. Stefaniuk E, Suchocka U, Bosacka K, et al. Etiology and antibiotic susceptibility of bacterial pathogens responsible for community-acquired urinary tract infections in Poland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016;35(8):1363-9. doi: 10.1007/s10096-016-2673-1
2. Mahesh E, Medha Y, Indumathi VA, et al. Community-acquired urinary tract infection in the elderly [Internet]. *Br J Med Pract* 2011 [citado 2017 ago 10]; 4(1):1-4. Disponível em: <http://www.bjmp.org/files/2011-4-1/bjmp-2011-4-1-a406.pdf>
3. Linhares I, Raposo T, Rodrigues A, et al. Frequency and antimicrobial resistance patterns of bacteria implicated in community urinary tract infections: a ten-year surveillance study (2000 – 2009). *BMC Infect Dis* 2013;13(19):1-14. doi: /10.1186/1471-2334-13-19
4. Marques LPJ, Flores JT, Barros Junior ODO, et al. Epidemiological and clinical aspects of urinary tract infection in community-dwelling elderly women. *Brazilian J Infect Dis* 2012;16(5):436-41. doi: 10.1016/j.bjid.2012.06.025
5. Cunha MA, Assunção GLM, Freitas MR. Antibiotic Resistance Patterns of Urinary Tract Infections in a Northeastern. *Rev Inst Med Trop* 2016;58:2-5. doi: 10.1590/S1678-9946201658002
6. 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. *Clin Infect Dis* 2011;52(5):103-20. doi: 10.1093/cid/ciq257
7. World Health Organization (WHO). Worldwide country situation analysis: response to antimicrobial resistance [Internet]. 2015 [citado em 2017 mai 18]; (April): 1-50. Disponível em: <http://www.who.int/drugresistance/documents/situationanalysis/en/>
8. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (BR). Estimativa de População Residente no Brasil e Unidades da Federação com Data de Referência em 1 de Julho de 2014 [Internet]. 2014 [citado em 2017 jan 20]; 129. Disponível em: [ftp://ftp.ibge.gov.br/Estimativas\\_de\\_Populacao/Estimativas\\_2014/estimativa\\_dou\\_2014.pdf](ftp://ftp.ibge.gov.br/Estimativas_de_Populacao/Estimativas_2014/estimativa_dou_2014.pdf)
9. Clinical Laboratory and Standards Institute. M100-S24 Performance Standards for Antimicrobial. 2015. 240 p.
10. Belmont-Monroy L, Ribas-Aparicio RM, Navarro-Ocaña A, et al. Characterization of *Escherichia coli* causing community acquired urinary tract infections in Mexico City. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2017;87(2):193-5. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2016.11.006
11. Finer G, Landau D. Pathogenesis of urinary tract infections with normal female anatomy. *Lancet Infect Dis* 2004;4(10):631-5. doi: 10.1016/S1473-3099(04)01147-8
12. Velez MC, Sebesta EM, Cooper KL. Lower Urinary Tract Infections in the Elderly. *Curr Bladder Dysfunct Rep* 2015;10(4):370-5. doi: 10.1007/s11884-015-0329-0
13. Caljouw MAA, Pj Den Elzen W, Cools HJ, et al. Predictive factors of urinary tract infections among the oldest old in the general population. a population-based prospective follow-up study. *BMC Med* 2011; 9: 57. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-57>
14. Ahmed H, Farewell D, Jones HM, et al. Incidence and antibiotic prescribing for clinically diagnosed urinary tract infection in older adults in UK primary care, 2004-2014. *PLoS ONE* 2018;13(1):e0190521. doi: 10.1371/journal.pone.0190521
15. Sharan R, Kumar D, Mukherjee B. Bacteriology and antibiotic resistance pattern in community acquired urinary tract infection [Internet]. *Indian Pediatr* 2013 [citado em 2017 jan 20]; 50(7):707. Disponível em: <https://www.indianpediatrics.net/july2013/707.pdf>
16. Bryce A, Hay AD, Lane IF, et al. Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by

- Escherichia coli and association with routine use of antibiotics in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016; 352: i939. doi: 10.1136/bmj.i939
17. Khatri A, Murphy NN, Wiest P, et al. Community-acquired pyelonephritis in pregnancy caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59(8):4375–8. doi: 10.1128/AAC.00553-15
  18. Maraki S, Mantadakis E, Michailidis L, et al. Changing antibiotic susceptibilities of community-acquired uropathogens in Greece, 2005–2010. *J Microbiol Immunol Infect* 2013;46(3):202–9. doi: 10.1016/j.jmii.2012.05.012
  19. Cullen IM, Manecksha RP, McCullagh E, et al. The changing pattern of antimicrobial resistance within 42,033 *Escherichia coli* isolates from nosocomial, community and urology patient-specific urinary tract infections, Dublin, 1999-2009. *BJU Int* 2012;109(8):1198–206. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10528.x
  20. Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, et al. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: An evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol Rev* 2012;25(4):682–707. doi: 10.1128/CMR.05035-11
  21. Vasoo S, Barreto JN, Tosh PK. Emerging issues in gram-negative bacterial resistance: an update for the practicing clinician. *Mayo Clin Proc* 2015;90:395–403. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.12.002
  22. Bartoloni A, Pallecchi L, Riccobono E, et al. Relentless increase of resistance to fluoroquinolones and expanded-spectrum cephalosporins in *Escherichia coli*: 20 years of surveillance in resource-limited settings from Latin America. *Clin Microbiol Infect* 2013;19(4):356–61. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03807.x
  23. Gobernado M, Valdés L, Alós JI. Antimicrobial susceptibility of clinical *Escherichia coli* isolates from uncomplicated cystitis in women over a 1-year period in Spain. *Rev Esp Quimioter* 2007 [citado em 2017 mai 23]; 20(1):68–76. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/6305409\\_Antimicrobial\\_susceptibility\\_of\\_clinical\\_Escherichia\\_coli\\_isolates\\_from\\_uncomplicated\\_cystitis\\_in\\_women\\_over\\_a\\_1-year\\_period\\_in\\_Spain](https://www.researchgate.net/publication/6305409_Antimicrobial_susceptibility_of_clinical_Escherichia_coli_isolates_from_uncomplicated_cystitis_in_women_over_a_1-year_period_in_Spain)
  24. Urban C, Tiruvury H, Mariano N, et al. Polymyxin-resistant clinical isolates of *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(1):388–9. doi: 10.1128/AAC.01088-10
  25. Friedman ND, Temkin E, Carmeli Y. The negative impact of antibiotic resistance. *Clin Microbiol Infect* 2016;22(5):416–22. doi: 10.1016/j.cmi.2015.12.002