

ACADEMIA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

ALESSANDRA ANDRILAO CANEPPA

**PERFIL DE SENSIBILIDADE DE MICROORGANISMOS
PATÓGENOS DO TRATO URINÁRIO A ANTIMICROBIANOS DE
USO CLÍNICO**

SÃO JOSE DO RIO PRETO– SP

2017

ALESSANDRA ANDRILAO CANEPPA

**PERFIL DE SENSIBILIDADE DE MICROORGANISMOS
PATÓGENOS DO TRATO URINÁRIO A ANTIMICROBIANOS DE
USO CLÍNICO**

**Trabalho de Conclusão apresentado ao
curso de pós graduação de
microbiologia – Academia de Ciências e
Tecnologia, como parte dos requisitos
para conclusão do curso.**

São Jose do Rio Preto - SP

2017

De tudo ficaram três coisas: A certeza de que ele estava sempre começando, a certeza de que era preciso continuar e a certeza de que seria interrompido antes de terminar. Fazer da interrupção um caminho novo. Fazer da queda um passo de dança, do medo uma escada, do sono uma ponte, da procura um encontro.”

(Fernando Sabino)

DEDICATÓRIA

A DEUS, que diariamente me ensina o que é o amor e as coisas a que realmente devo dar valor.

Aos meus pais, Roberto e Arlete, pelo apoio constante em todos os momentos , sem vocês eu não seria nada. O meu amor eterno.

Ao meu grande amor, Aduir, que esteve presente nos momentos de desabafo e me deu a garantia de sempre seguir em frente.

Ao ar que respiro, ao meu amuleto, minha filha Laura.

Ao AA2 Laboratório Instituto Saúde e Diagnóstico, pela oportunidade de utilizar seus dados e a seus funcionários, pela paciência e ajuda na coleta dos dados.

RESUMO

A infecção do trato urinário constitui uma das patologias mais prevalentes no mundo e responde por grande parte dos processos infecciosos. É definida como a presença de microrganismos na urina, na maioria das vezes provenientes na microbiota intestinal. A prevalência destas infecções varia com a idade e sexo do paciente. No tratamento, os agentes antimicrobianos ocupam lugar de destaque. Por esta importância e seu uso abusivo, é que este trabalho foi elaborado visando conhecer a prevalência e o perfil de susceptibilidade de bactérias causadora de ITU em pacientes ambulatoriais atendidos no AA2 Laboratório, na cidade de Promissão, SP. Os dados foram coletados através do programa SIL, no período de Novembro de 2015 a fevereiro de 2017. Foram incluídos pacientes de ambos os gêneros, sem limite de idade. O critério de exclusão utilizado foi para pacientes hospitalizados. No total foram coletadas 505 amostras, das quais 91 foram positivas (18,01%). Dentre as amostras positivas, 80,21% foram causadas por bactérias gram negativas, com predomínio de presença de *Escherichia coli* (73%). Dos antibióticos testados, amoxicilina e norfloxacino, com resistência de 90% para gram negativas. Gentamicina foi o antimicrobiano com maior sensibilidade. Os resultados obtidos reforçam a necessidade do conhecimento do perfil de susceptibilidade antimicrobiana, bem como a importância do diagnóstico correto, baseado em uroculturas e antibiograma, para a aplicação de um correto tratamento, evitando o uso indiscriminado de antibióticos.

PALAVRAS-CHAVE: Infecção do trato urinário, resistência bacteriana, antibióticos.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1: Distribuição e frequência nas uroculturas dos agentes etiológicos identificados 20

Figura 1: Resultado das 505 uroculturas

Figura 2: Gráfico comparativo da prevalência de microrganismos gram positivos e negativos

Figura 3: Perfil de resistência aos antimicrobianos

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	7
1.1 Sistema urinário e seus componentes.....	8
1.2 Aspectos gerais relacionados com a patogenia e tratamento das infecções do trato urinário	9
1.3 Antibióticos: fármacos para o tratamento das ITUs bacterianas	17
1.4 Principais antibióticos e suas relações com o tratamento das ITUs.....	18
1.4.1 Sulfonamidas	18
1.4.2 Penicilinas sintéticas	19
1.4.3 Cefalosporinas	19
1.4.4 Aminoglicosídeos	20
1.4.5 Quinolonas	20
1.5 Microrganismos com múltipla resistência	21
2 OBJETIVO	22
3 MATERIAS E MÉTODOS.....	23
4 RESULTADOS	28
5 DISCUSSÃO	30
6 CONCLUSÃO	35
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	36

1 Introdução

O sistema urinário tem como função auxiliar na homeostase do organismo³⁸. Quando não há um funcionamento correto ele pode estar acometido por algum tipo de infecção, doença ou lesão. Em condições normais, todo o trato urinário é estéril e vários mecanismos contribuem para isso¹⁷.

A infecção do trato urinário (ITU) caracteriza-se por invasão e multiplicação de bactérias ou fungos nos órgãos do sistema urinário, podendo acometer os rins e/ou as vias urinárias³⁹. As ITUs são classificadas em complicadas ou não e podem ser sintomáticas ou não¹, variando a prevalência de acordo com o sexo e a idade do paciente².

A frequência dos germes causadores de ITU também varia de acordo com o local onde foi adquirida a infecção (intra ou extra-hospitalar). Os agentes etiológicos mais frequentemente envolvidos com ITU adquirida na comunidade são provenientes da microbiota intestinal. Os maiores responsáveis pelas ITUs são os bacilos gram-negativos².

O padrão de sensibilidade dos antimicrobianos desses agentes tem estrita relação com o histórico de utilização de antimicrobianos de cada população e região. Há diversas classes de antibióticos que podem ser utilizados no tratamento das ITUs, desde que o padrão de resistência local não seja maior que 20 % para o antibiótico a ser escolhido⁸.

Frente a esta problemática, é que este trabalho tem como objetivo conhecer de forma mais abrangente os agente etiológicos mais comuns na infecção urinaria de pacientes ambulatoriais da cidade de Promissao, SP, bem como o padrão de susceptibilidade aos antimicrobianos para assim tentar otimizar o manejo clínico

do tratamento de pacientes com ITU, evitando-se a resistência de patógenos aos antimicrobianos.

1.1 Sistema urinário e seus componentes

A principal função do sistema urinário é auxiliar na homeostase, controlando a composição e o volume hídrico do sangue. Isso é possível graças à capacidade que esse sistema possui de retirar seletivamente as substâncias do sangue a serem secretadas, eliminando quantidade considerável de água e diversos solutos. Esse sistema em humanos é composto de dois rins, dois ureteres, a bexiga urinária e a uretra³⁸.

A função dos rins é regular a composição e o volume do sangue e remover impurezas do mesmo. Excretam também o excesso de hidrogênio, que tem efeito direto no controle do pH sanguíneo. O processo culmina na formação da solução a ser excretada denominada urina³⁸.

Os ureteres são dois tubos musculares provenientes dos rins e transportam a urina recém formada até a bexiga urinária. O transporte urinário nesses ductos se dá, primariamente, por contrações peristálticas das paredes musculares dos ureteres, mas a pressão hidrostática e a força da gravidade também contribuem. A bexiga funciona como um reservatório da urina, antes da sua eliminação para o exterior do corpo. A bexiga expelle a urina através da micção. Este ato é realizado por uma combinação de impulsos nervosos involuntários e voluntários, similares à defecação, que controlam a musculatura deste órgão³⁸.

No assoalho da bexiga, inicia-se um pequeno tubo que termina no exterior do corpo. Esse tubo recebe o nome de uretra e é a porção terminal do sistema urinário, diferindo bastante em função e tamanho entre homens e mulheres. Nas pessoas do sexo feminino ela é mais curta e transporta exclusivamente a urina para o meio externo. O seu comprimento é maior nos homens. A uretra masculina,

além de transportar a urina, também funciona como um canal através do qual o sêmen é conduzido para o exterior do corpo durante a ejaculação³⁸.

O bom funcionamento do sistema urinário é de importância primordial para a manutenção dos processos de excreção e da homeostase do corpo humano. Quando o sistema urinário não executa com precisão a sua função, ele pode estar acometido por algum tipo de infecção, doença ou lesão. A infecção do trato urinário (ITU) caracteriza-se por invasão e multiplicação de bactérias ou fungos nos órgãos do sistema urinário, podendo acometer os rins e/ou as vias urinárias³⁹.

1.2 Aspectos gerais relacionados com a patogenia e tratamento das infecções do trato urinário

A infecção do trato urinário (ITU) é definida como presença de microorganismos patogênicos no trato urinário, que ocorrem em localizações diversas, como na bexiga urinária, nos rins, ureteres e uretra, apresentando intensidades, que variam desde a colonização assintomática da urina sem agressão tecidual, até a invasão bacteriana dos tecidos de qualquer uma das estruturas do sistema urinário¹. Esta presença de microrganismos na urina é denominada bacteriúria³⁵.

Há, em alguns casos a ocorrência de uma bacteriúria assintomática. Esta condição clínica é caracterizada pela presença de 100.000 col/ml de uropatógenos, em uma amostra de urina colhida de paciente sem qualquer sintoma urinário (como disúria, polaciúria ou urgência). É relativamente comum entre mulheres saudáveis, como também entre idosos. A terapia antimicrobiana habitualmente não é recomendada nestes casos. Em outros, porém, a presença de fatores de risco exige que a bacteriúria assintomática seja devidamente tratada. Tais casos incluem a cirurgia e a instrumentação urológica, diabetes, pacientes pediátricos e gravidez³⁹.

As infecções urinárias são classificadas em quatro grandes grupos: uretrites, cistites, síndrome uretral aguda e pielonefrites. Infecções não complicadas acometem somente o trato urinário baixo, e ocorrem primariamente

em mulheres saudáveis e ocasionalmente em crianças, jovens e adultos do sexo masculino. Geralmente essas infecções respondem prontamente aos agentes antimicrobianos aos quais o agente etiológico é susceptível^{1, 21}.

As mais complicadas, afetam simultaneamente o trato urinário inferior e o superior. Ocorrem em ambos os sexos e na maioria das vezes são mais difíceis de serem tratadas. Podem ocasionar no aparelho urinário alterações estruturais ou funcionais. Habitualmente, as cistites são infecções não complicadas, enquanto as pielonefrites, ao contrário, são mais frequentemente complicadas, pois em geral resultam da ascensão de microrganismos do trato urinário inferior^{1, 21}.

Em condições normais, todo o trato urinário é estéril, pois diversos mecanismos de defesa impedem a colonização do tecido. A exceção é a uretra anterior devido ao seu contato íntimo com meio externo propiciando frequentemente a presença de microrganismos nessa região¹⁷.

Mecanismos existentes contribuem com a esterilidade: um dos mais importantes é o fluxo urinário. Seu volume e sua pressão ao passarem pelo trato urinário retiram possíveis microrganismos que estejam colonizando a parede do mesmo, podendo eliminar até mesmo 99% destes. Outro fator que contribui é o pH urinário, com caráter ácido, que reduz o crescimento bacteriano¹⁷.

A prevalência das infecções das vias urinárias varia com o sexo e a idade do paciente. Há maior prevalência em três grupos etários: crianças até seis anos de idade, mulheres jovens com vida sexual ativa e adultos idosos com mais de 60 anos de idade. Em neonatos e latentes, estas infecções são mais comuns nos meninos. Posterior a esse período, as meninas são acometidas por ITU numa proporção 10 a 20 vezes mais do que os meninos³⁵.

Esta susceptibilidade de mulheres à ITU se deve à uretra mais curta e a maior proximidade do ânus com o vestíbulo vaginal e uretra². Outros fatores que aumentam o risco de ITU nas mulheres são: episódios prévios de cistite, ato sexual, o uso de certas geléias espermicidas (que alteram pH, alterando a flora vaginal, com a perda dos lactobacilos que mantem a acidez vaginal), gestação e o número de gestações, diabetes e a higiene deficiente, mais freqüente em pacientes com piores condições socioeconômicas e obesas⁴. Na menopausa

ocorre a falta de estrógeno que facilitaria a remoção das bactérias através do estímulo de crescimento e proliferação da mucosa vaginal³⁵.

Cerca de 20% das mulheres apresentam, pelo menos, um episódio de ITU na vida. Estima-se que 80% das mulheres com infecção urinária tratada venham a apresentar recorrência e que, aproximadamente, 20% das mulheres têm infecções recorrentes em função de fatores anatômicos e imunológicos locais¹⁰. Durante a gravidez a bexiga eleva-se modificando a porção intravesical do ureter, favorecendo o refluxo urinário e consequentes infecções. Todas estas modificações contribuem para a estase urinária e o crescimento de bactérias. A ITU é a infecção mais comum durante a gestação, sendo a pielonefrite uma das complicações mais graves³¹.

No adulto do sexo masculino, favorecem a ITU a instrumentação das vias urinárias – incluindo-se o cateterismo vesical - e a hiperplasia prostática. As taxas de ITU são bem maiores nos homossexuais masculinos, estando relacionadas com a prática mais freqüente de sexo anal não protegido, e também nos indivíduos com prepúcio intacto⁵.

A contaminação do trato urinário pode fazer-se por três vias: a ascendente, a partir da flora fecal e uretral, a hematogenica, em que a bactéria contamina o sangue e infecta secundariamente o aparelho urinário e a linfática, que é uma via duvidosa de disseminação da infecção urinária que poderá ter, contudo, algum papel nas infecções crônicas³.

A ITU pode ou não apresentar sintomas. A assintomática é definida pela presença de alto número de bactérias na urina (bacteriúria) acompanhada da falta dos sintomas mais comuns dessa infecção. A simples presença de bactérias na urina não é um fator determinante de uma infecção². A confirmação microbiológica da ITU se baseia no resultado de Urocultura (“padrão ouro” no diagnóstico laboratorial de ITU), coletada em amostra de jato médio de urina com assepsia na coleta, em contagem superior a 100.000 unidades formadoras de colônia (UFC) por mL, conforme proposto por Kass⁹. Segundo este critério, para contagem de colônias inferior a 10.000, sugere-se contaminação; para contagens entre 10.000 a 100.000, sugere-se suspeita de ITU e para contagens acima de 100.000 UFC é

caso de ITU. Em determinadas circunstâncias (paciente idoso, infecção crônica, uso de antimicrobianos) pode ser adotado coleta em qualquer jato e sem a valorização de ser a primeira urina do dia, como comumente empregado na rotina da coleta⁶.

A primeira infecção é caracterizada como aquela documentada por uma urocultura positiva. Uma infecção recorrente pode ser causada por diversas razões. A bacteriúria não resolvida é causada na maioria das vezes por um tratamento antimicrobiano inadequado, com níveis subterapêuticos ou má absorção, persistindo culturas sempre positivas, com o mesmo microrganismo. Neste caso, a infecção pode ser resolvida geralmente após os resultados do perfil antimicrobiano, com ajuste da antibioticoterapia³⁶.

No caso de persistência bacteriana, o sítio de infecção não é erradicado e as culturas tornam-se positivas posteriormente, com o mesmo microrganismo causador da infecção anterior. Isso pode acontecer se os uropatógenos acometerem alguma localização que sirva de proteção contra a ação do antibiótico; como uma região de anormalidade anatômica, uma área necrótica, um cálculo ou ainda cateteres vesicais. Por isso, é de fundamental importância identificar essas regiões de anormalidades anatômicas e intervir nessas situações. Em contraste, a reinfeção é caracterizada pela detecção de bactérias diferentes a cada nova infecção urinária, após negatificação da cultura. Isso pode ocorrer por colonização periuretral e perineal, facilitada pelo mecanismo de ascensão bacteriana⁴⁴.

O aspecto da urina pode trazer informações valiosas: urina turva (pela presença de piúria e bactérias) e/ou avermelhada (pela presença de sangue); micção frequente e dolorosa de pequenos volumes de micção acompanhadas de quadros de febre e dor abdominal ou lombar, causados pelo processo inflamatório. Na maioria dos casos de pielonefrite ocorre a tríade: febre + calafrios + dor lombar⁵.

A frequência dos germes causadores de ITU varia na dependência de onde foi adquirida a infecção, intra ou extra-hospitalar e também difere em cada ambiente hospitalar considerado. Os agentes etiológicos mais freqüentemente

envolvidos com ITU adquirida na comunidade são provenientes da microbiota intestinal. Os maiores responsáveis pelas ITUs são os bacilos gram-negativos, especialmente a *Escherichia coli*, estando presente de 75 à 90% dos casos, seguido dos demais gram-negativos como *Klebsiella sp*, *Enterobacter sp*, *Acinetobacter sp*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas aeruginosa*, etc. Dentre os cocos gram-positivos destacam-se o *Staphylococcus aureus*, os *Staphylococcus coagulase-negativa*, e dentre estes destaca-se o *Staphylococcus saprophyticus* frequente em mulheres jovens e com vida sexual ativa. Também aparecem com importância os Streptococcus e os Enterococcus ².

As Leveduras podem estar implicadas em infecções do trato urinário. *Candida albicans* é o fungo mais frequentemente encontrado nas uroculturas particularmente em pacientes diabéticos não tratados ou em indivíduos imunodeprimidos que estão predispostos à invasão, tanto sistêmica quanto do trato urinário.

Apesar de as prevalências dos diferentes agentes de ITUs permanecerem semelhantes em diferentes regiões do mundo, algumas variações podem ocorrer especialmente no que diz respeito ao padrão de sensibilidade dos antimicrobianos desses agentes, e isso tem estrita relação com o histórico de utilização de antimicrobianos de cada população e região. A alta incidência, seu caráter brando e a necessidade de iniciar o tratamento antes da finalização dos exames microbiológicos, implicam a freqüente adoção de tratamento empírico⁷.

Esta escolha é determinada por alguns fatores como o germe causador mais provável, o padrão local da resistência bacteriana, a história prévia de uso de antibióticos pelo paciente, a imunidade do paciente, o custo, a disponibilidade e a farmacocinética do fármaco⁸. A utilização empírica, ou seja, sem uma confirmação microbiológica, de antimicrobianos de largo espectro no tratamento da ITU e a descontinuidade do tratamento, por má adesão à orientação médica, são responsáveis por um maior índice de recorrência de infecção por bactérias multirresistentes, seja através de recidiva ou de reinfecção ¹⁰.

Diversos estudos têm mostrado que a terapêutica empírica inapropriada pode ser a causa de mortalidade em pacientes com bacteremia originadas do trato urinário. Esta terapia pode culminar no uso desnecessário de antimicrobianos, embora devido ao alto custo do tratamento de pacientes com ITU, tempo para realização de uroculturas e efetividade esta terapia é muito indicada por pesquisadores^{21,24}.

Há diversas classes de antibióticos que podem ser utilizados no tratamento das ITUs, devendo dar-se preferência para aqueles com ação maior contra bactérias gram-negativas, principais agentes causadores de ITU adquirida na comunidade, como b-lactâmicos, fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e sulfametoxazol-trimetoprim (SMX-TMP)⁷. No entanto, o crescimento da resistência antimicrobiana dos uropatógenos deixa dúvida sobre a validade dessas recomendações⁸.

A primeira linha de tratamento para as ITUs adquiridas na comunidade foi, durante muito tempo, a SMX-TMP, porém a resistência a esse antibiótico cresceu de maneira elevada, fazendo com que as fluoroquinolonas ganhassem espaço no mercado no final da década de 90. Com o surgimento das fluoroquinolonas o percentual das bactérias resistentes caiu a níveis próximos de zero, porém com o passar dos anos a mesma preocupação antes existente aos outros antibióticos de ação no trato urinário passou a existir também com os atuais. Houve resistência àquelas de 20% até 73% dos casos inclusive deixando de ser a primeira opção de tratamento³⁵.

No tratamento, um curso de três dias de antibioticoterapia é o recomendado para cistite aguda não complicada, por ter menor custo, melhor adesão do paciente e menor frequência de efeitos colaterais, além de sua eficácia ser semelhante a tratamentos mais prolongados. A SMZ-TMP é frequentemente uma das drogas recomendadas, caso a prevalência de resistência na região seja menor do que 20%. Se for maior, é recomendado a nitrofurantoína por sete dias ou uma das fluoroquinolonas (norfloxacin, ciprofloxacina, levofloxacina) por três dias^{9,10}. Entretanto, diante da suspeita de infecção urinária alta (pielonefrite) se recomenda a realização de urocultura e antibiograma. A antibioticoterapia deve

ser mais prolongada, por 7 a 14 dias, e muitas vezes se utiliza administração parenteral no início do tratamento¹⁰. Para o tratamento é fundamental que o antibiótico a ser escolhido atinja uma elevada concentração tanto sangüínea como urinária para que se obtenha elevados índices de concentração inibitória mínima contra os patógenos urinários¹¹.

Com o intuito de diminuir a resistência bacteriana, foi criado o ICCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards), É uma organização internacional interdisciplinar, sem fins lucrativos, educacional e de desenvolvimento de normas/padrões, reconhecido no mundo inteiro pela criação de diretrizes para testes de patologia clínica e questões relacionadas com a atenção à saúde. Essas normas são criadas com objetivo de desenvolver métodos de referência padrão para os testes de sensibilidade antimicrobiana, fornecendo parâmetros de controle de qualidade e critérios interpretativos para os resultados dos testes de sensibilidade antimicrobiana realizados usando testes padrão²⁸.

Diversos métodos laboratoriais podem ser empregados para predizer a sensibilidade *in vitro* de bactérias aos agentes antimicrobianos. Muitos laboratórios de microbiologia clínica usam, de forma rotineira, o método de disco-difusão em ágar para testar patógenos comuns de crescimento rápido e certas bactérias fastidiosas²⁹.

Os testes de disco-difusão baseados apenas na presença ou ausência de um halo de inibição, sem consideração do tamanho do halo, não são aceitáveis. Só podem ser obtidos resultados confiáveis com testes de disco-difusão que usam o princípio de metodologia padronizada e a medida do diâmetro do halo de inibição correlacionado às concentrações inibitórias mínimas (MICs) com cepas reconhecidamente sensíveis e resistentes a diversos agentes antimicrobianos²⁹.

O NCCLS reconhece três categorias de sensibilidade a antibióticos para as provas por difusão:

- Sensível: implica que o microrganismo deve responder as doses mínimas habituais do agente antimicrobiano administrado por via adequada, incluindo a oral;

- Intermediário: implica que o isolado pode ser inibido por concentrações de drogas alcançadas quando administrado doses máximas por via parenteral. O antibiótico pode ser escolhido, mas devem ser consideradas outras opções que possam propiciar um tratamento ótimo;
- Resistente: indica que a bactéria não é inibida por concentrações alcançáveis da droga e, portanto, não deve ser eleita para tratamento, exceto nos casos de certos líquidos corpóreos, nos quais podem ser acumuladas altas concentrações do agente²⁷.

Cada laboratório de patologia clínica deve selecionar os agentes antimicrobianos mais apropriados para realizar o teste, em conjunto com os especialistas em doenças infecciosas, o farmacêutico, juntamente com os comitês de farmácia, terapêuticos e controle de infecção hospitalar. Na seleção dos agentes para grupos específicos de testes/relatórios, deve-se considerar a eficácia clínica, a prevalência de resistência, a minimização do surgimento de resistência, custo, indicações da FDA e as atuais recomendações consensuais para drogas de primeira escolha e drogas alternativas. Os testes dos agentes selecionados podem ser úteis para fins de controle das infecções^{27, 29}.

Hoje devido a grande resistência dos microrganismos, principalmente oriunda da leitura dos testes de sensibilidade a antibióticos pelo método de difusão de discos, recomenda-se o emprego do Método Automatizado de Teste de sensibilidade, o chamado método da Concentração Inibitória Mínima (MIC) , onde obtemos além da interpretação , a dose mínima a ser utilizada pelo clínico , fazendo com que o mesmo opte por antibióticos menos agressivos ao paciente e de menor custo. Outra grande vantagem de uso do método automatizado está na grande capacidade de identificação da bactéria, pelo uso de um grande número de provas bioquímicas, muitas vezes chegando até gênero-espécie e subespécie.

1.3 Antibióticos: fármacos para o tratamento das ITUs bacterianas

Antibióticos são medicamentos capazes de inibir a reprodução ou de destruir bactérias. Estes fármacos podem apresentar uma ação bactericida (destruição irreversível da bactéria) ou bacteriostática (inibe crescimento/reprodução da bactéria). Atuam em diferentes sítios- alvo, como na interferência à síntese da parede celular, inibição da RNA-polimerase ou na síntese protéica, entre outros. Por estes diferentes sítios de ação se dá esta diferença na ação de cada antibiótico ¹².

A resistência a agentes físicos e químicos pelos microorganismos é um fenômeno conhecido desde o início da era microbiana, como uma natural consequência de adaptação evolutiva¹⁴, tendo como definição o mecanismo pela qual a bactéria pode diminuir ou mesmo inibir a ação de um agente quimioterápico, pela ocorrência de cepas de microorganismos com capacidade de multiplicar-se na presença de antibióticos¹³.

A taxa de mutação espontânea das populações bacterianas é muito baixa, com probabilidade de apenas uma célula em 10 milhões, que dará origem a uma célula filha, contendo um gene mutante. Esta resistência é chamada de intrínseca e pode ocorrer antes mesmo do contato com a droga¹². Entretanto, a resistência adquirida, ocorre quando cepas resistentes surgem de mutações (alterações nas sequências de bases cromossômicas), ou pela transmissão de material genético extracromossômico, de outras bactérias já resistentes.^{12, 13}.

Esta resistência aos antibióticos nas bactérias se dissemina de três maneiras:

- Pela transferência das bactérias entre as pessoas;
- Pela transferência dos genes da resistência entre as bactérias (usualmente nos plasmídeos);
- Pela transferência dos genes da resistência entre os elementos genéticos no interior da bactéria, nos transposons ¹².

Apesar da diversidade de mecanismos de ação dos antimicrobianos, as bactérias desenvolveram frente à exposição aos fármacos formas de resistência

relacionadas à *produção de enzimas inativadoras* dos mesmos. Estas enzimas promovem a transferência de agrupamentos químicos ou possuem atividade hidrolítica, como as conhecidas β -lactamases. Outra forma de resistência está relacionada à composição bioquímica da parede celular bacteriana, as quais conferem impermeabilidade a determinadas substâncias ¹⁵.

A elevada atividade metabólica e reprodutiva bacteriana associada a mecanismos de troca de material genético podem favorecer para que os microrganismos desenvolvam ao longo do tempo formas de resistência intrínsecas à estrutura física celular, relacionadas a eventos mutacionais e mesmo à transferência de genes de resistência aos antimicrobianos a outras bactérias ¹⁵.

Devido a esta resistência, terapia combinada com associações de dois antibióticos ou mais, com diferentes mecanismos de ação, são utilizadas para vencer a resistência bacteriana, evitando o surgimento de cepas resistentes. Para isto, é necessário o conhecimento das classes e suas interações, a fim de se obter associações sinérgicas em busca de tratamentos mais eficazes⁴².

1.4 Principais antibióticos e suas relações com o tratamento das ITUs

Para o tratamento da ITU é fundamental que o antibiótico a ser escolhido atinja uma elevada concentração tanto sangüínea como urinária para que se obtenha elevados índices de concentração inibitória mínima contra os patógenos urinários. As principais classes de antibióticos e quimioterápicos disponíveis atualmente e que preenchem esses critérios são: penicilinas sintéticas, cefalosporinas, aminoglicosídeos, quinolonas e as sulfas, entre essas, especialmente a associação de trimetoprima e sulfametoxazol ¹¹.

1.4.1 Sulfonamidas

A sulfonilamida é um análogo do ácido p-aminobenzóico (PABA), que é um precursor essencial na síntese do ácido fólico nas bactérias, este essencial para a

síntese de DNA e RNA. Sua ação é de inibir o crescimento bacteriano e não destruí-las, portanto tem ação bacteriostática¹¹.

O sulfametoxazol/trimetoprima é uma associação de uma sulfonamida com um antagonista de folato. Esta associação gera uma potencialização da ação, passando a apresentar ação bactericida contra os gram-negativos e estafilococos^{12, 40}.

1.4.2 Penicilinas sintéticas

Antibióticos amplamente utilizados em ITUs, principalmente a amoxicilina. Seu mecanismo de ação é interferir na síntese dos peptídeoglicanos da parede celular bacteriana. Depois de conectar-se com as proteínas ligadoras de penicilina, elas inibem a transpeptidação que faz a ligação cruzada das cadeias peptídicas conectadas ao esqueleto peptídeoglicano. Embora sejam bem efetivos podem ser destruídas por amidases e β -lactamases¹².

O seu espectro de ação inclui *Echerichia coli* e o *Proteus mirabilis*. A associação a beta-lactâmicos ou clavulanato e sulbactam ampliou o espectro de ação das penicilinas, o que acrescentou efetividade contra a *Klebsiella sp.*, que está entre os três mais freqüentes agentes etiológicos da ITU e é resistente à amoxicilina sem esta associação¹¹.

1.4.3 Cefalosporinas

Por sua semelhança estrutural com as penicilinas, as cefalosporinas apresentam um espectro de ação, comparável com aquelas, principalmente as de primeira geração¹¹. Tem mecanismo de ação similar ao das penicilinas, interferindo com a síntese de peptideoglicanos, depois da ligação com proteínas ligadoras de β -lactâmicos. A resistência a este grupo ocorre pela produção bacteriana de β -lactamases¹².

1.4.4 Aminoglicosídeos

Os antibióticos mais comumente prescritos dessa classe de antibióticos são a gentamicina, amicacina e metilmicina, sendo os dois primeiros os indicados no tratamento da ITU. Os aminoglicosídeos têm boa ação sobre os gram-negativos, incluindo as *Pseudomonas*. Agem inibindo a síntese proteica bacteriana. Sua penetração através da membrana celular da bactéria depende parcialmente de oxigênio, e por este motivo apresentam ação mínima contra microorganismos anaeróbicos. Tem efeito bactericida e é reforçado quando associado com agente que interferem na síntese da parede celular ^{11,12}.

O uso desta classe de antibióticos se torna limitado, devido a dois fatores: são fármacos com alto potencial de nefrotoxicidade e ototoxicidade, principalmente em pacientes com função renal comprometida, uma vez que a eliminação é inteiramente por filtração glomerular nos rins; outro fator é que sua via de administração é exclusivamente parenteral^{12,40}.

A resistência aos aminoglicosídeos está se tornando um problema. Ela ocorre por vários mecanismos, sendo o mais importante a inativação por enzimas microbianas, das quais nove ou mais são conhecidas ¹².

1.4.5 Quinolonas

Essa classe inclui fármacos de largo espectro, como a ciprofloxacina, ofloxacina, gatifloxacina, monofloxacina e maxacin e de pequeno espectro, como o ácido nalidíxico, muito utilizados em infecções urinárias. É efetiva contra microorganismos gram-positivos e negativos, Apresentando excelente atividade contra as *enterobactérias* (bacilos gram-negativos entéricos). Agem inibindo a topoisomerase II (uma DNA-girase bacteriana). Esta enzima produz o superenovelado negativo do DNA, e permite a transcrição e replicação bacteriana ^{11,40}.

1.5 Microrganismos com múltipla resistência

As bactérias resistentes a múltiplos antimicrobianos representam um desafio no tratamento de infecções. A primeira linha de tratamento para as ITUs adquiridas na comunidade foi, durante muito tempo, a SMX-TMP, porém a resistência a esse antibiótico cresceu de maneira elevada, fazendo com que as quinolonas ganhassem espaço no mercado no final da década de 90. Nos últimos anos a prevalência de resistência bacteriana aos antimicrobianos nas infecções urinárias comunitárias tem aumentado ¹⁵. Segundo BAIL, SANCHES e ESMERINO, 2006, estudos mostram um aumento na resistência de amoxicilina e sulfametoxazol/trimetoprima em isolados de *Escherichia coli*. Em outro estudo há um alerta para um freqüente aumento da resistência as quinolonas, um problema observado principalmente em pacientes com septicemias graves causadas por bactérias provenientes do trato urinário ¹⁶.

A resistência simultânea a vários antimicrobianos de diferentes classes estruturais é uma realidade presente em diferentes classes estruturais é uma realidade presente em diversos microrganismos e que pode dificultar as terapias de infecções. Atualmente, há a necessidade de se reconsiderar as recomendações tradicionais de tratamento, em face de padrões de resistência locais, assim como de se fazer melhor uso de novos antimicrobianos ¹⁹.

Os laboratórios clínicos desenvolvem importante papel de fundamental importância na orientação e no controle do tratamento específico para infecções e identificação dos patógenos, bem como na resistência aos antimicrobianos²⁴. É fundamental seguir de maneira estrita os protocolos recomendados pela ICCLS para a obtenção de resultados reprodutivos, incorporando e reforçando a solicitação do acompanhamento laboratorial desde o diagnóstico até o controle da cura.

2 Objetivo

Este trabalho teve por objetivo reunir os dados referentes ao espectro etiológico e ao padrão de resistência aos antimicrobianos dos principais agentes de Infecções do Trato Urinário em pacientes não hospitalizados na cidade de Promissão, SP, determinando a frequência destes agentes, bem como seu padrão de resistência, no período de Novembro de 2015 a Fevereiro de 2017.

3 Matérias e métodos

Os dados obtidos foram coletados, retrospectivamente, nos arquivos do AA2 LABORATÓRIO Instituto Saúde e Diagnóstico, Promissão SP. Foram estudadas 505 amostras, realizadas no período de Novembro de 2015 a Fevereiro de 2017. Os dados coletados foram obtidos pelo arquivo de exames do SIL (sistema de informática laboratorial). Foram incluídas pacientes de ambos os sexos, sem limite de idade, cor ou classe social. O critério de exclusão era à pacientes hospitalizados.

As amostras aceitas para compor o banco analisado foram àquelas constituídas de urina jato médio, colhidas em frascos esterilizados, após anti-sepsia do geniturinário. Após obtenção das amostras, foi feito a triagem para obtenção de amostras positivas: em um tubo de ensaio com 1 ml de caldo de B.H.I., foi adicionado 0,25ml de urina e paralelo a isso corado uma gota de urina pelo método de Gram. Após incubação de 4 a 6 horas à 37°C, foi observado turvação do caldo ou presença de bactérias no Gram, e então semeado urina em meio sólido (CLED)^{27,43}.

Para semeadura em meio CLED a técnica utilizada consistia em pegar com uma alça níquel-cromo, calibrada para 1µl, uma fração da urina homogeneizada e distribuída em uma placa CLED com semeadura primária no sentido vertical e semeaduras posteriores no sentido horizontal. Em seguida incubou-se à 37°C por 18 a 24 horas, em aerobiose. O meio CLED permitiu o crescimento de todos os microrganismos potencialmente patogênicos presentes na urina (BAIL 38). Após este tempo foi realizado a contagem de colônias por ml, ou seja, multiplicou-se cada colônia por 1000 e seguiu-se o critério de KASS para interpretação:

- Contagem abaixo de 10.000 colônias/ ml: suspeita de contaminação do trato urinário;
- Contagem entre 10.000 e 100.000 colônias/ml: suspeita de infecção do trato urinário;

- Contagem superior a 100.000 colônias/ml: infecção do trato urinário²⁷.

A próxima etapa foi a identificação do patógeno. Iniciou-se com a coloração Gram. Baseado nesta classificação morfológica foram feitas provas de identificação. Para microrganismos Gram positivos foram feitos testes como o da catalase, coagulase, susceptibilidade a novobiocina, hemólise, crescimento em NaCl 6,5%.

No teste da catalase, sobre uma lamina feito o contato entre a colônia e uma gota de peróxido de hidrogênio a 3%. Se houver o aparecimento de bolhas indica catalase positiva. São patógenos positivos os *Staphylococcus*. Se catalase negativa, *Streptococcus sp.* e *Enterococcus*.

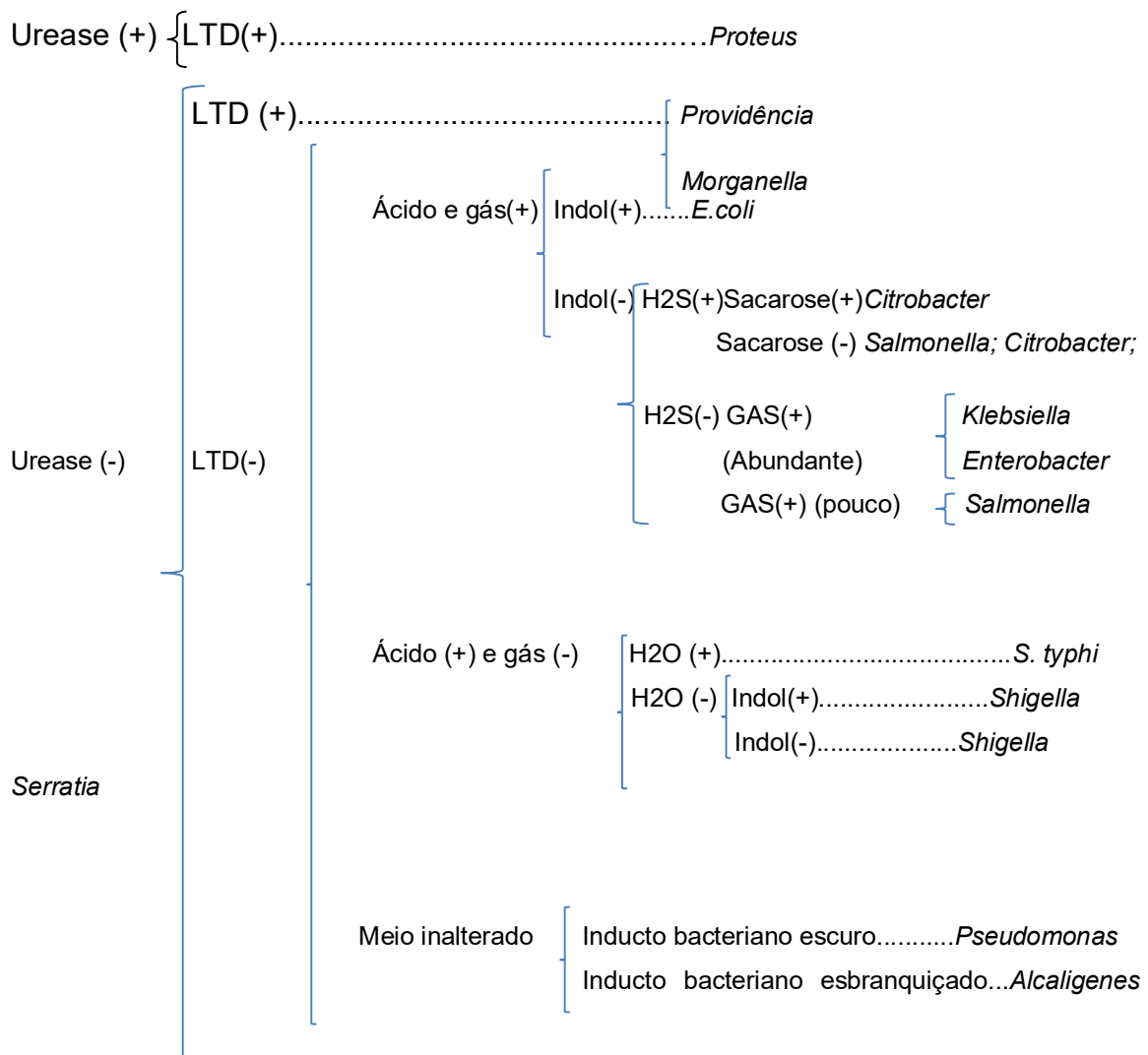
O teste da coagulase e susceptibilidade a novobiocina são testes realizados para diferenciação das espécies de *Staphylococcus*. Quando coagulase positiva é considerado *Staphylococcus aureus*. Quando resistente a novobiocina *Staphylococcus saprophyticus*.

No caso da catalase negativa, a diferenciação é bem simples em *Streptococcus sp* e *Enterococcus*. Em um tubo com BHI é isolado a colônia e incubado até turvação. Então é feito o teste da Bile Esculina e crescimento em meio com 6,5% de NaCl. Os *Enterococcus* crescem na presença da bile e hidrolisam a Esculina até a forma de Esculetina (um complexo negro) no meio Ágar e também crescem no caldo com 6,5% de NaCl, indicando turvação e mudança de coloração do rosa para amarelo devido ao indicador púrpura de bromocresol. Caso estas provas derem negativas, o microrganismo em questão é o *Streptococcus*.

Finalmente, quando a coloração Gram identificou microrganismos negativos foi feita uma identificação presuntiva através do meio Rugai e Araújo. Este meio tem como finalidade a triagem bioquímica de colônias isoladas nos meios seletivos para bacilos gram negativos.

O procedimento foi realizado da seguinte maneira: com uma agulha de Kolli, "picou-se" a colônia isolada no CLED e introduziu até o fundo do tubo, voltou-se e semeou-se em estrias na superfície inclinada do meio, tampou-se

com algodão e incubou-se 18 a 24 horas, a 37°C. Após a incubação foi feito a leitura de acordo com as modificações bioquímicas tradicionais, apresentadas no esquema abaixo:



Após isolamento dos microrganismos, foi determinada a susceptibilidade através do método de disco de difusão em ágar Mueller- Hinton. A formulação deste meio é a que mais se aproxima dos critérios de um meio reprodutivo. Contém infusão de carne desidratada, digerido ácido de caseína e amido de milho. A maioria dos patógenos cresce de maneira satisfatória, e o meio possui atividade inibitória mínima para sulfonamidas, trimetoprima e tetraciclina ²⁷.

Alguns aspectos devem ser levados em conta para a utilização destes meios. Deve-se observar o pH, que deve estar entre 7,2 -7,4. Se o pH for demasiado baixo, algumas drogas parecerão ter perdido sua potência (ex., aminoglicosídeos, quinolonas e macrolídeos), enquanto que outros agentes poderão parecer excessivamente ativos (ex., tetraciclina). Se o pH for demasiado alto, efeitos opostos podem ser esperados ^{28, 29}.

A concentração de cátions divalentes, como Ca^{2+} e Mg^{2+} , interfere nos resultados de sensibilidade quando são avaliadas certas combinações de espécies bacterianas e antibióticos. Um teor excessivo de cátions reduzirá os tamanhos dos halos de inibição, enquanto que um baixo teor de cátions pode resultar em halos de inibição inadmissivelmente grandes. A temperatura de incubação também é de extrema importância, uma vez que temperaturas elevadas comprometem a detecção de alguns microrganismos como o *Staphylococcus* resistentes a oxacilina ^{28, 29}.

Para o preparo do antibiograma foi realizado a inoculação, feita em forma de estrias na superfície do ágar. Antes da aplicação dos discos, as placas semeadas foram deixadas em cima da bancada por aproximadamente cinco minutos, para permitir que o excesso de umidade da superfície do ágar fosse absorvido. Os discos foram retirados do freezer uma hora antes de sua aplicação e deixados em temperatura ambiente. A aplicação destes foi feita com auxílio de uma pinça estéril para evitar contaminação. Todos os discos foram pressionados suavemente para o contato total com a superfície do ágar. As distâncias de 30mm entre um disco e outro (centro a centro dos discos) e de 15mm da margem da placa foram mantidas, impedindo a superposição dos halos de inibição.

Após 18 a 24 horas de incubação, as placas foram examinadas para verificar se o crescimento obtido estava uniforme, se existia presença de contaminantes e se o diâmetro do halo de inibição estava bem definido. Após esta inspeção visual, a leitura foi realizada com o auxílio de um paquímetro ou halômetro utilizando fonte de luz refletida para iluminar a placa invertida sobre um fundo preto e opaco. Após a medição dos halos de inibição, os resultados foram interpretados de acordo com os critérios recomendados pelo NCCLS. Esses

padrões derivam de uma correlação entre o tamanho dos halos e as CIM (concentração inibitória mínima), e varia a cada antibiótico utilizado³⁰.

A CIM é a menor concentração de um antibiótico que inibe o crescimento visível de um microrganismo após incubação *in vitro*, sendo utilizada como medida comparativa da atividade antimicrobiana contra um patógeno específico. Este é o método mais simples para medir a inibição do crescimento bacteriano.

A escolha dos antibióticos foi realizada por uma padronização, sugerida pela NCCLS. Foram testados os seguintes antibióticos: Amoxicilina, Cefazolina, Cefalotina, Gentamicina, Ácido pipemídico, Ampicilina, Ceftriaxona, Ceftadizima, Cefalexina, Ciprofloxacino, Norfloxacino, Epicilina, Metampicilina, Ácido nalidixico e Levofloxacino.

4 Resultados

Durante o período de Novembro de 2015 a Fevereiro de 2017, foram realizadas 505 uroculturas, de pacientes não hospitalizados. Destas amostras, 414 foram negativas e 91 foram positivas, ou seja, apresentam contagem de colônias acima de 10^5 UFC/ml de urina, conforme apresentado na figura 1.

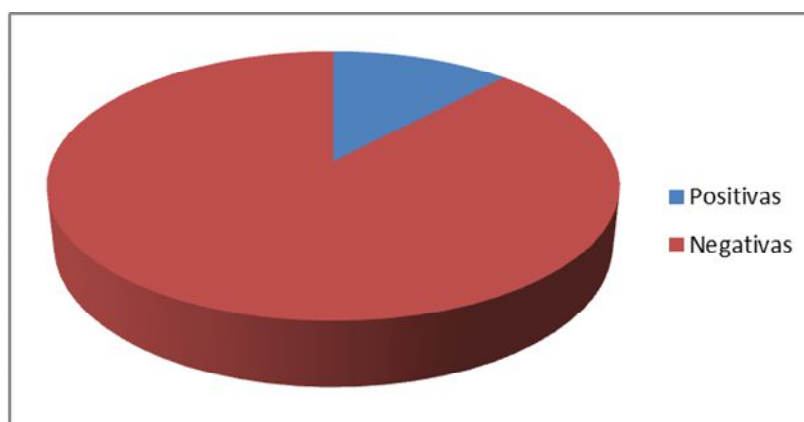


Figura1: Resultados de 505 uroculturas realizadas no AA2 Laboratório, Promissão, SP, no período de Novembro 2015 a Fevereiro de 2017.

Nas amostras positivas estudadas os agentes etiológicos encontrados foram: *Escherichia coli*, *Enterobacter sp*, *Klebsiella sp*, *Staphylococcus sp*, *Proteus sp*, *Morganella morganis*, *Pseudomonas sp*, *Providencia sp*. Na tabela 1, encontra-se a discriminação dos agentes encontrados.

Quadro 1: distribuição e frequência nas uroculturas dos agentes etiológicos diagnosticados:

Agente etiológico	Número	(%)
<i>Escherichia coli</i>	73	80
<i>Enterobacter sp</i>	4	4
<i>Klebsiella sp</i>	2	2
<i>Staphylococcus sp</i>	6	6
<i>Proteus sp</i>	1	1
<i>Morganella morganis</i>	1	1
<i>Pseudomonas sp</i>	3	5
<i>Providencia sp.</i>	1	1
Total	91	100

Fonte: pesquisa realizada nos dados de arquivo SIL (Sistema de informática para laboratórios) do AA2 Laboratório, Promissão, SP.

Estes microrganismos podem ser divididos em dois grupos, os gram positivos e gram negativos. Esta divisão é mostrada na figura 2, juntamente com o microrganismo de maior prevalência no grupo: para bactérias gram negativas, *Escherichia coli* foi o microrganismos mais prevalente, para as bactérias gram positivas, o único representante encontrado foi o *Staphylococcus sp.*

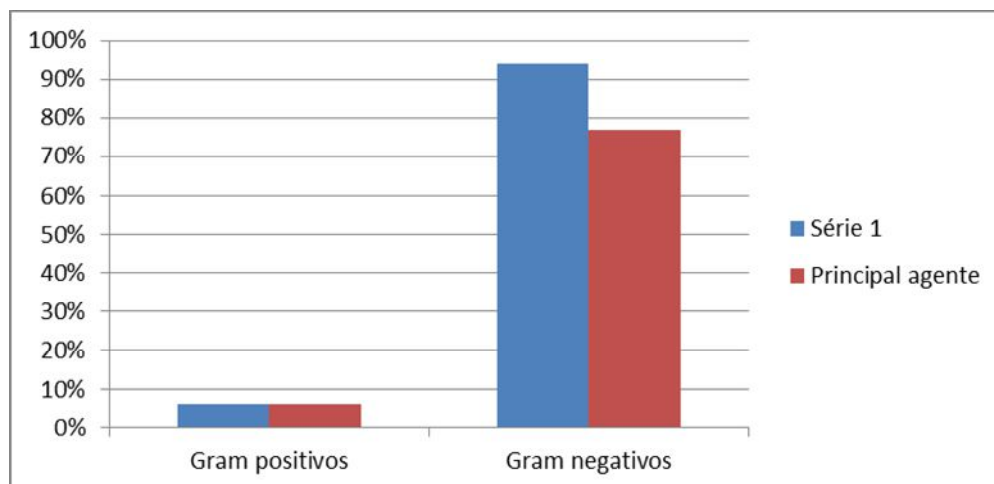


Figura 2: Gráfico comparativo da prevalência dos microrganismos gram positivos e negativos

De maneira geral os antibióticos que os uropatógenos se mostraram mais resistente foram amoxicilina (52%), ácido pipemídico (42%), ácido nalidíxico (38%), epicilina (47%), metampicilina (47%) e ampicilina (40%). Com os menores índices de resistência aparecem levofloxacino (9,5%), ciprofloxacino (9%), norfloxacino (8%), ceftriaxona (7,6%) e ceftadizima (4,7%) (Figura 3).

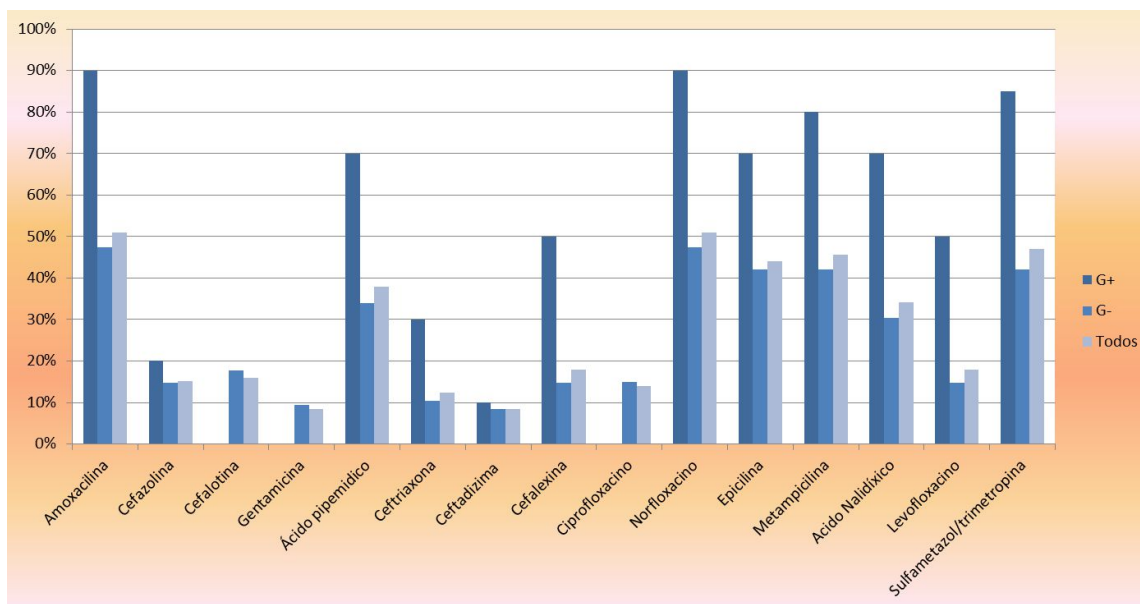


Figura 3: Perfil de resistência aos antimicrobianos.

5 Discussão

A comparação de resultados é de difícil interpretação, em função da ausência de uma uniformidade de técnicas e métodos empregados nas diversas fontes, tanto na identificação quanto nos testes de sensibilidade frente aos antimicrobianos. A prevalência e o perfil de resistência podem variar bastante, de acordo com a localidade, idade dos pacientes, uso prévio de antibioticoterapia e recente hospitalização²⁰.

Ao longo dos anos, tanto em hospitais como em centros comunitários, foi observada uma mudança na susceptibilidade antimicrobiana dos patógenos urinários. A maioria dos casos de ITU são inicialmente tratadas empiricamente com base na frequência de potenciais agentes patogênicos, taxas locais de resistência antimicrobiana e gravidade da doença. O uso de terapêutica empírica inadequada foi um precursor de mortalidade em pacientes com bacteremia proveniente do trato³⁴.

A infecção urinária é uma patologia extremamente frequente e constitui um grave problema de saúde que afeta milhões de pessoas a cada ano. Neste estudo foi encontrado um percentual de 18,01% de prevalência de urocultura positivas. Este dado se assemelha a de outros estudos^{32, 35, 37}. Apesar da alta prevalência, é

importante destacar a real necessidade da realização da urocultura bem como seus benefícios. Todas as amostras utilizadas foram realizadas por suspeita de infecção. Do total, 81,99% foram negativas. Com o diagnóstico negativo em mãos, evita-se o início de um tratamento empírico, bem como o uso indiscriminado de antimicrobianos²⁴.

A etiologia mais frequente, mostrada na tabela 1, demonstra a prevalência de bacilos gram negativos, especialmente *Escherichia coli*, com 80%, seguido por *Staphylococcus sp.*, com 6% e *Pseudomonas sp.*, com 5%. A *Escherichia coli*, faz parte da microbiota intestinal e por contaminação pode ocorrer sua colonização na mucosa genital e sua disseminação para o trato urinário, gerando uma infecção extra-intestinal. É um dos principais agentes etiológicos de septicemias, meningites e infecção do trato urinário. Por este motivo, é a bactéria mais detectada nas uroculturas, na proporção de 75 -90%^{7, 20, 24} Dados encontrados neste estudo para *Escherichia coli* são similares aos encontrados por outros pesquisadores. No entanto, quando se compara os demais microrganismos depara-se com uma diferença. Em estudos realizados, observa-se um predomínio maior de *Proteus mirabilis* e *Enterobacter sp.*^{21,22,23}. Dados do SENTRY (*Antimicrobial Surveillance Program*) mostram que a *E. coli* é o patógeno mais comumente isolado de ITU na América Latina com uma prevalência de 66%, seguida de *Klebsiella pneumoniae* com 7% e *Proteus mirabilis* com 6,4%³⁴.

Diferentes espécies de *Staphylococcus* podem aparecer como causadores de ITUs. *Staphylococcus saprophyticus* tem sido reconhecido como o patógeno emergente das ITUs, já que tem capacidade de aderência as células do uroepitélio, causando processo inflamatório local, com repercussão sistêmica. Tem seu diagnóstico facilitado pelo Teste da Novobiocina 5µg em placa de Agar Mueller Hinton²⁴.

Atualmente no Brasil, os estafilococos, tanto o *S. aureus* como o *S. epidermidis*, mostram-se resistentes à penicilina G, ampicilina e amoxicilina em mais de 70% das cepas isoladas, seja em ambiente hospitalar ou na comunidade, não sendo mais indicado o uso destes antimicrobianos para o tratamento de infecções estafilocócicas, mesmo que benignas e mesmo que procedam do

ambiente extra-hospitalar⁴¹. Neste estudo, observou-se uma resistência de 47,3% para a amoxicilina.

Os microrganismos identificados neste estudo se mostraram resistente em maior índice a amoxicilina (51%), norfloxacino (51%), sulfametoxazol/trimetoprima (47%) e metampicilina (43,7%). O tratamento empírico aplicado muitas vezes em ITUs, proporciona uma resistência grande dos patógenos frente aos antimicrobianos, observado principalmente com betalactâmicos e quinolonas, grupos que apresentam grande preocupação, mesmo quando usados levando em conta o tratamento estratégico, baseado na frequência dos patógenos, taxa de resistência local e severidade da doença²¹.

A amoxicilina, um β - lactâmico, mesmo apresentando uma alta concentração urinaria, não é o antimicrobiano mais recomendados para tratamento de infecção urinaria por causa da resistência e alta recorrência, se comparados a outros agentes, sendo esta resistência justificada principalmente pela produção de β - lactamase e alterações nas proteínas ligadoras das penicilinas dos microrganismos. Para se ter uma boa resposta terapêutica com o uso de amoxicilina, ela deve ser utilizadas associada ao ácido clavulâmico no caso das ITUs ¹⁹. Esta alta resistência é notada neste estudo, uma vez que para Gram negativos, grupo a qual pertence a *E. coli*, a resistência à amoxicilina foi de 90%.

As quinolonas começaram a serem prescritas mais frequentemente para o tratamento de infecções no trato urinário em pacientes ambulatoriais. Isso levou a um aumento de infecções causadas por *E. coli* resistente a elas, dificultando o tratamento²⁴. O ácido nalidixico apresenta alta resistência justificada por ter sido a primeira quinolona a ser obtida e ter sido amplamente utilizada de forma indiscriminada na prática clínica²⁴. Ciprofloxacino e Norfloxacino são antibióticos de largo espectro, efetivos contra microrganismos Gram positivo, e devem ser utilizadas para tratamento de ITUs complicadas, uma vez que se a utilização não foi criteriosa, esses agentes exercem forte pressão para a seleção de cepas resistentes ^{7, 12}. De acordo com um estudo realizado por BAIL, et al, norfloxacino é o antibiótico prescrito com mais frequência. Essa resistência pode ser

confirmada com os dados obtidos, na qual norfloxacino apresenta uma sensibilidade mínima frente aos bacilos gram negativos.

A resistência ao sulfametaxazol- trimetoprima tem aumentado em todo o mundo, mesmo em infecções comunitárias, limitando seu uso como antibiótico empírico. Desde o final da década de 80 já se observava uma notável diminuição na susceptibilidade dos uropatógenos para esses antimicrobianos ²¹. Um estudo feito no Brasil em 1988 mostrou que 34,25% das enterobactérias eram resistentes ao sulfametaxazol – trimetoprima. Em outro estudo, realizado em 2005, a resistência foi de 55,5% ²⁵. Esta elevada resistência microbiana ao trimetoprima/sulfametoxazol é justificada pelo fato de ser um antimicrobiano mais antigo, já muito utilizado em infecções, possivelmente de uma maneira indiscriminada e aleatória com a automedicação³².

O índice de resistência ao Sulfametoxazol – trimetoprima obtido foi de 47%. Quando avaliados uropatógenos na América latina pelo programa SENTRY a frequência de resistência foi de 42,6%²⁶. A taxa de resistência obtida em nosso estudo torna o Sulfametoxazol – trimetoprima inapropriado para terapia empírica, uma vez que seu uso é defendido onde o percentual de resistência não ultrapasse os 10-20%¹⁹.

As cefalosporinas apresentam mecanismo de ação semelhante ao das penicilinas. São reconhecidas por sua boa atividade contra microrganismos gram-negativos. No entanto, é cada vez mais comum a produção de enzimas *extended-spectrum beta-lactamases* (ESBL), especialmente entre cepas de *E. coli* e *Klebsiella sp*, mas também tem sido descrita em outras espécies⁷.

Cepas produtoras de ESBL são capazes de resistir à ação das cefalosporinas de terceira geração, o que representa um considerável problema para o tratamento. As ESBLs são enzimas plasmidiais e muitas delas são produzidas de forma induzível, o que significa que nem sempre isso é demonstrado no exame laboratorial de rotina, visto que a amostra biológica para exame microbiológico é coletada preferencialmente antes do início da terapia antimicrobiana. Uma consequência desta resistência é que cefalosporinas são

utilizadas no tratamento de infecções do trato urinário quando pacientes não respondem aos outros fármacos e grávidas ^{12,7}.

Esta resistência pode ser observada em nosso estudo. Para todas as cefalosporinas a resistência foi maior que 10%. A ceftriaxona, uma cefalosporina de terceira geração, para microrganismos gram negativos foi de 10,5%, enquanto que para gram negativos foi de 30%. Em um estudo realizado por BRAIOS, et al, foram encontra das taxas de resistência à ceftriaxona, de 10% para *E. coli*; 17% para *Klebsiella pneumoniae* e de 11% para *Proteus mirabilis*.

Analisando a resposta dos antimicrobianos observamos uma boa sensibilidade a Gentamicina, um antimicrobiano da classe dos aminoglicosídeos, na qual a sensibilidade foi mais que 90% tanto para microrganismos gram positivos e negativos. Em um estudo realizado os aminoglicosídeos mostraram-se muitos ativos frente à *Escherichia coli*; a amicacina em nenhum ano apresentou sensibilidade menor que 98%, e a gentamicina apresentou a menor (93,2%) sensibilidade no ano 2003³³.

6 Conclusão

Com este estudo, pode-se concluir que a prevalência de ITU e os microrganismos relacionados podem variar de acordo com o gênero e a idade dos pacientes, bem como com o local em que a infecção foi adquirida. A prevalência encontrada foi parecida a de outros estudos, estando *Escherichia coli*, como o microrganismo principal responsável pelas infecções.

O alto índice de resistência apresentado por alguns grupos de antibióticos torna o diagnóstico correto das ITUs importante, que permite a escolha de um tratamento adequado, evitando o uso indiscriminado de antibióticos e o surgimento de cepas resistentes. Esta resistência acarreta dificuldades no controle de infecções e contribui para o aumento do custo do tratamento.

Diante desta realidade, o estudo epidemiológico dos uropatógenos e o estabelecimento de um perfil de sensibilidade aos antimicrobianos são aspectos importantes, e torna de extrema importância, a realização de testes de identificação e o antibiograma, para lutar contra o aparecimento desta resistência.

7 Referencias Bibliográficas

1. KAZMIRCZAK, A.; GIOVELLI, F.H.; GOULART, L.S. Caracterização das infecções do trato urinário diagnosticadas nos municípios de Guarani das Missões – RS. **Rev. Brás. Análises Clínicas**, vol37 no4, 2005. Disponível em: http://www.sbac.org.br/pt/pdfs/rbac/rbac_37_04/rbac3704_02.pdf. Acesso em: 19 mai 09.
2. HEILBERG, I. P.; SCHOR, N. Abordagem diagnóstica e terapêutica na infecção do trato urinário – ITU. **Rev. Assoc. Med. Bras**, São Paulo, vol.49 no.1 , 2003. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302003000100043&lang=pt. Acesso em: 19 mai 09.
3. CORREIA, Carlos, et al. Etiologia das infecções do trato urinário e sua suscetibilidade aos antimicrobianos. **Acta Med Port**, São Paulo, vo25, 2007. Disponível em: <http://www.actamedicaportuguesa.com/pdf/2007-20/6/543-550.pdf>. Acesso em: 24 mai 09.
4. CATTELL, W.R. Infections of the kidney and urinary tract. Oxford University Press, London, 1996.
5. LOPES, H.V.; TAVARES, W. Diagnóstico das infecções do trato urinário. **Rev. Associação Médica Bras.**, São Paulo, vol51 no6, 2005. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-42302005000600008&script=sci_arttext. Acesso em; 25 mai 09.
6. SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA. Infecções do Trato Urinário: Diagnóstico. **Projeto Diretrizes**. Junho-2004.

7. BRAOIOS, A., et al. Infecções do trato urinário em pacientes não hospitalizados: etiologia e padrão de resistência aos antimicrobianos. **J. Bras. Patol. Med. Lab.** vol.45 no.6 Rio de Janeiro Dec. 2009. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1676-24442009000600003&script=sci_arttext. Acesso em: 15 jul 2010.
8. KOCH, C.R., et al. Resistência antimicrobiana dos uropatógenos em pacientes ambulatoriais, 2000-2004. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** vol.41 no.3 Uberaba May/June 2008. Disponível em: E:\Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical - Antimicrobial resistance of uropathogens among outpatients, 2000-2004.mht. Acesso em: 15 jul 2010.
9. NISHIURA, J.L; HEILBERG, I.P. Como diagnosticar e tratar infecção urinária. **Rev. Bras. Med.** Vol 66 (12), pag 5.12, 2009.
10. MAGALHÃES, V.; FARIAS, R.B.; AGRA, G.; LIMA, A.L.M.A. Etiologia e perfil de resistência das bactérias isoladas a partir de uroculturas oriundas de mulheres acima dos 18 anos. **Rev. Bras. Med.** Vol66, pag. 11-16, 2009.
11. CARVALHO, F.J.H.W.; ZERIGOTA, R.G. Tratamento da infecção não complicada do trato urinário. **Rev. Bras. Med.**, Vol. 31, Nº2, 2005.
12. RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J. **Farmacologia**, 6º Ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.
13. TRAVASSOS, I. O.; MIRANDA, K.C.V. Resistência bacteriana como consequência do uso inadequado de antibióticos. **Rev. Pharmacia Brasileira**, Ano XII, Nº76, 2010.

14. SANTOS, N.Q. A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar. **Rev. Cont. Enf.**, vol. 13, pag. 64-70, 2004.
15. MARTINS, F., et al, Avaliação do perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos de microorganismos isolados em urinas. **Acta Med Port.**, vol 23, Nº 4, 2010.
16. LOPES, A.A.;SALGADO, K.;MARTINELLI, R.; ROCHA,H. Aumento da frequência de resistência à norfloxacin e ciprofloxacina em bactérias isoladas em uroculturas. **Rev. Assoc. Med. Bras.** vol.44 n.3, 1998, São Paulo. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-42301998000300006&script=sci_arttext. Acesso em: 01 set 10.
17. GENNARO, A. R. **Remington: a Ciência e a Prática da Farmácia**. 20 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. P. 1191-1192.
18. MOYSÉS, M.N., et al. Candidíase em pacientes transplantados renais. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 30, n 6, 1997. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86821997000600008. Acesso em: 09 set 10.
19. RIEGER, A., et al. Prevalência de patógenos bacterianos e susceptibilidade aos antimicrobianos em infecções do trato urinário de amostras ambulatoriais. **Revista Bras. Anal. Clín.**, 41(2):87-90, 2009.
20. SANTOS, R.C.V., et al. Prevalência e perfil de sensibilidade de microorganismos em infecções do trato urinário. **Rev. Bras. Anal. Clin.** Vol 35(1): 27-28, 2003.
21. BAIL, L.; ITO, C.A.S.; ESMERINO, L.A. Infecção do trato urinário: comparação entre o perfil de susceptibilidade e a terapia empírica com antimicrobianos. **Rev. Bras. Anal. Clin.** Vol 38(1): 51-56, 2006.
22. VIEIRA, J.M.S., et al. Suscetibilidade antimicrobiana de bactérias isoladas de infecções do trato urinário de pacientes atendidos no Hospital

Universitario Bettina Ferro de Souza, Belém –PA. **Rev. Bras. Anal. Clin. Rev. Bras. Anal. Clin. Rev. Bras. Anal. Clin.** Vol39(2): 119-121, 2007.

23. SANTOS, R.C.V.; KLEIN, D.R; DUARTE, M. Prevalência e perfil de resistência de microrganismos em infecções do trato urinário diagnosticados em pacientes ambulatoriais em Santa Maria, Rio Grande do Sul. **Rev. Bras. Anal. Clin.** vol. 41(4): 311-314, 2009.
24. MENEZES, K.M.P., et al. Avaliação da resistência da Escherichia coli frente a ciprofloxacina em uroculturas de três laboratórios clínicos de Aracaju-SE. **Rev. Bras. Anal. Clin.** Vol41(3): 239-242, 2009.
25. BLATT, J.M.; MIRANDA, M.C. Perfil dos microrganismos causadores de infecção do trato urinário em pacientes internados. **Rev. Panam. Infec**, vol7(4), 2005. Disponível em: <http://www.revista-api.com/4%20edicao%202005/pdfs/mat%2001.pdf>. Acesso em: 25 out 2010.
26. BERDICHEVSKI, R.H.; ZANARDO, J.C.; SOIBELMAN, M.; ANTONELLO, I. Prevalência de uropatógenos e sua resistência aos antimicrobianos em uroculturas realizadas no Hospital São Lucas da PUCRS. **Rev. AMRIGS**, vol42, n.3, p.137-42, 1998.
27. KONEMAN, E.W.; ALLEN, S.D.; JANDA, W.M.; SCRECKENBERGER, P.C. Diagnóstico Microbiológico. 5ªed. Rio de Janeiro, 2001.
28. NCCLS (NACIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS). Metodologia dos testes de sensibilidade a agentes antimicrobianos por diluição para bactérias de crescimento anaeróbio : M7-A5, 6ed, Wayne, 2003.
29. NCCLS (NACIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS). Performance standards for antimicrobial disk susceptibility test. Approved Standard: M2-A7. 7ed, Wayne, 2000.

30. SEJAS, L.M.; SILBERT, S.; REIS, A.O.; SADER, H.S. Avaliação da qualidade dos discos com antimicrobianos para testes de disco-difusão disponíveis comercialmente no Brasil. **Jornal Bras. Pat. Med. Lab.** Vol39,n1, Rio de Janeiro, 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jbpml/v39n1/v39n1a05.pdf>. Acesso em: 26 out 2010.
31. SOARES, L.A.; NISHI,C.Y.M.; WAGNER, L.H. Isolamento de bactérias causadoras de infecções urinárias e seu perfil de resistência aos antimicrobianos. **Rev. Bras. Med. Far. Com.** Rio de Janeiro, 2006.
32. POLETTTO, K.Q. & REIS, C. Suscetibilidade antimicrobiana de uropatógenos em pacientes na cidade de Goiânia, GO. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** Vol38,n5, Goiás, 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v38n5/a11v38n5.pdf>. Acesso em: 22 out 2010.
33. PIRES, M.C.S., et al. Prevalência e suscetibilidades bacterianas das infecções comunitárias do trato urinário, em Hospital Universitário de Brasília, no período de 2001 a 2005. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** vol.40 n.6 Uberaba, 2007. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0037-86822007000600009&script=sci_arttext. Acesso em: 20 out 2010.
34. GALES, A.C., et al. Activity and spectrum of 22 antimicrobial agents tested against urinary tract infection pathogens in hospitalized patients in Latin America: report from the second year of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998). **Jou. Ant. Chem.** Vol 45 (3), 2000. Disponível em: <http://jac.oxfordjournals.org/content/45/3/295.full>. Acesso em: 15 out 2010.
35. MULLER, E.V.; SANTOS, D.F.; CORREA, N.A.B. Prevalência de microrganismos em infecções do trato urinário de pacientes atendidos no laboratório de análises clínicas da Universidade Paranaense- Umuarama-Pr. **Rev. Bras. Anal. Clin.** Vol40(1): 35-37, 2008.

36. KAZMIRCZAK, A., et al. Caracterização das infecções do trato urinário diagnosticadas no município de Guarani das Missões – RS. **Rev. Bras. Anal. Clin.** Vol37(4): 205-207, 2005.
37. TORTORA, G. J.; GRABOWSKI, S. R. **Corpo Humano: Fundamentos de Anatomia e Fisiologia.** 4 ed. Porto Alegre: Artmed, 2003. P. 486-507.
38. GUIDONI, E. B. M.; TOPOROVSKI, J. Infecção urinária na adolescência. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 77, n. 2, p. 165-169, 2001.
39. LENZ, L.L. Bacteriúria assintomática. *Arq. Catarinenses de Medicina*, Vol. 35, no. 4, pag 7-10, 2006.
40. GOODMAN, A. **As bases farmacológicas da terapêutica.** 10ªed. Rio de Janeiro: Mcgraw-Hill, 2003.
41. TAVARES, W. Bactérias gram-positivas problemas: resistência do estafilococo, do enterococo e do pneumococo aos antimicrobianos. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** Vol 33(3):281-301, 2000.
42. GOULD, I. M. Antibiotic policies and control of resistance. *Curr Opin Infect Dis*, v. 15, n. 4, p.395-400, 2002.
43. MATÃO, Laboratório Bioanálise Diagnóstico Ltda. Procedimento Operacional Padrão de uroculturas – versão 00, Matão, 2005, (POPMR-035).
44. FUCK, V.M.S. **Infecção do trato urinário: novo protocolo clínico de atendimento às crianças em emergência pediátrica.** Monografia de especialização em pediatria – Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, Brasília, 2009.

