

Infecção multirresistente em Urologia

Multiresistant infection in Urology

Autores:

Renato Lains Mota¹, Filipe Alpoim Lopes¹, Tiago Neves¹, Tiago Rodrigues¹, Rodrigo Ramos², Ana Covita³, Mário Jorge Soares³, Pedro Gomes Monteiro³, Artur Canhoto³, Rui Noqueira⁴, José Luís Barreto⁴, Hélder Monteiro⁵

Instituições:

¹Interno de Urologia do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE;
²Interno de Urologia do Instituto Português de Oncologia de Lisboa;
³Assistente Hospitalar de Urologia do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE;
⁴Consultor de Urologia do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE;
⁵Director de Serviço de Urologia do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE.

Correspondência:

Renato Lains Mota
 Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental
 Consulta Externa de Urologia
 Rua da Junqueira 126, 1349-019 Lisboa
 E-mail: renato.lains.mota@gmail.com

Data de Submissão: 02 de Dezembro de 2011 | Data de Aceitação: 13 de Fevereiro de 2012

Resumo

Introdução: A infecção urinária é a complicação mais frequente em cirurgia urológica. Com o desenvolvimento da investigação farmacêutica e a utilização indiscriminada de antibióticos emergiu um grupo de agentes microbianos, designados multirresistentes, que são uma ameaça permanente na prática clínica.

Materiais e Métodos: Neste trabalho apresentam-se os resultados de uma análise retrospectiva dos microorganismos isolados em produtos biológicos de todos os doentes internados no serviço de Urologia no ano de 2010.

Resultados: Identificaram-se 83 agentes microbianos, 18 dos quais (21,9%) são produtores de beta-lactamases de largo espectro. *Escherichia spp.* e *Klebsiella spp.* foram os géneros mais prevalentes. Verifica-se que todas as estirpes produtoras de ESBL são sensíveis ao meropenem e 4 (30,7%) são sensíveis a ampicilina. Verifica-se uma sensibilidade intermédia de 53,3% e 69,2% à nitrofurantoína e ampicilina, respectivamente.

Conclusões: A reduzida sensibilidade aos antibióticos disponíveis em ambulatório e em ambiente hospitalar alerta para a necessidade de medidas de prevenção, vigilância e tratamento por forma a minimizar a prevalência de microorganismos multirresistentes.

Palavras-chave: Infecção, urologia, multirresistente, antibiótico.

Abstract

Background: Urinary infection is the most frequent complication of urologic surgery. With the development of pharmaceutical industry and the uncontrolled use of antibiotics, a group of multi-resistant microbiological agents emerged, representing a threat to everyday clinical practice.

Material and Methods: In this work the authors present a retrospective analysis of all microbiologic agents isolated in cultures of biologic products collected in the Urology Department during the year of 2010.

Results: Eighty three agents were isolated and 18 (21,9%) of them were producers of ESBL. *Escherichia spp.* and *Klebsiella spp.* were the most prevalent species. All the ESBL producer bacteria were sensitive to meropenem according to antibiotic sensibility tests and four (30,7%) were sensitive to ampicillin. An intermediary sensibility of 53,3% and 69,2% to nitrofurantoin and ampicillin, respectively, was reported.

Conclusions: The reduced sensibility to available antibiotics is a true alert to the need of implementation of measures of prevention, surveillance and treatment of bacteria, intending to minimize the prevalence of multiresistant agents.

Keywords: Infection, urology, multi-resistant, antibiotic.

Introdução

As infeções urinárias são as mais comuns em ambiente hospitalar¹⁻⁴. Entre os doentes de ambulatório, os agentes isolados são geralmente provenientes da flora intestinal^{3,4} enquanto que muitos dos doentes em ambiente hospitalar estão infectados com bactérias seleccionadas com múltiplas resistências a antibióticos⁴.

Os agentes *Gram* negativos são responsáveis por cerca de 60-80% das infeções urinárias adquiridas complexas e nosocomiais, sendo a *Escherichia coli* o microorganismo mais frequente⁵, seguida pelas estirpes *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.* e *Citrobacter spp.*. Os agentes *Gram* positivos, nomeadamente os enterococos e estafilococos, são identificados em 20-40% dos casos⁶.

O espectro bacteriano, padrão de resistência antibiótica e actividade do antibiótico no local da infeção são essenciais numa estratégia eficaz de terapêutica antimicrobiana. Nos últimos anos, também entre os agentes uropatogénicos, tem-se vindo a alertar para uma preocupação ecológica relacionada com os danos ambientais subsequentes a diversos regimes de terapêutica antibiótica⁶.

Nos últimos 10 anos verificou-se um aumento do número de agentes multirresistentes, como as enterobacteriáceas produtoras de beta-lactamases de largo espectro (ESBL), as estirpes resistentes à vancomicina ou estafilococos meticilino-resistentes (MRSA). Recentemente foi identificada no Reino Unido, em urocultura, a primeira bactéria “omni-resistente” (NDM-1)⁷. As ESBL são beta-lactamases que conferem resistências a todas as penicilinas, cefalosporinas de primeira, segunda e terceira geração e aztreonam em função da capacidade de hidrólise do anel beta-lactâmico presente nestes fármacos⁸. Em 1983 foi inicialmente identificado na Alemanha o primeiro agente, e desde então têm sido identificadas múltiplas estirpes a nível mundial⁹.

Diversos estudos confirmaram a exposição prévia a antibióticos, como factor preditivo da produção de beta-lactamases pelas enterobacteriáceas e *Escherichia coli*. A presença destas enzimas também se verificou estar associada a maior mortalidade, tendo em consideração a terapêutica empírica inicial inadequada perante a sua produção. Numa revisão de 2011, Stewardson et al, alertam para o facto de, a existência destes microorganismos na comunidade potenciar um desajuste da terapêutica empírica actualmente utilizada como primeira linha em situações clínicas com mortalidade, só por si, já elevadas¹⁰.

A realização deste trabalho tem como principal objectivo identificar e caracterizar a prevalência de microorganismos multirresistentes na população de doentes com internamento no Serviço de Urologia do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE, durante o ano de 2010.

Material e Métodos

Realizou-se um estudo retrospectivo mediante consulta dos processos clínicos e registos informáticos analíticos de todos os doentes com internamento no Serviço de Urologia do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE. Foram seleccionados todos os casos com cultura de produto biológico positiva (urina, sangue, exsudado de ferida, etc.) e teste de sensibilidade antibiótica respectivo desde a data de internamento até 30 dias após a alta.

Neste estudo avaliaram-se todos os doentes com data de internamento ocorrida entre os dias 1 de Janeiro e 31 de Dezembro de 2010, inclusive.

A consulta do processo possibilita a caracterização dos doentes com culturas positivas no que respeita a dados demográficos, factores de risco do hospedeiro para infeção do tracto urinário (classificação ORENUC - *Guidelines of Urologic Infection*, da Associação Europeia de Urologia - 2011) e caracterização do microorganismo isolado em cultura, nomeadamente no que respeita a classificação taxonómica e perfil de resistência a antibióticos.

A caracterização destes dados ambiciona avaliar o perfil de resistência microbiana em doentes com internamento numa unidade hospitalar de urologia.

Resultados

Foram identificados 1314 internamentos durante o tempo do estudo (figura 1). A taxa global de infeção foi de 5,7%. Isolaram-se 83 agentes microbianos em 75 doentes (figura 2). A infeção urinária foi a mais prevalente (95,2%) seguida de infeção da ferida operatória (4,8%). De entre os 75 doentes com isolamento cultural de agente bacteriano, 81,3% haviam sido submetidos a intervenção urológica nos 30 dias precedentes à colheita do produto (figura 3). A diabetes *mellitus*, a presença de litíase urinária e a reconstrução urinária não continente foram os factores de risco para a infeção mais prevalentes neste estudo (figura 4).

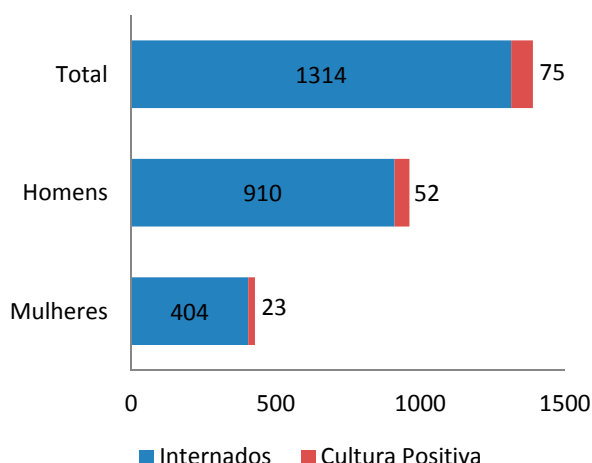


Figura 1) Número de doentes com isolamento cultural de agente

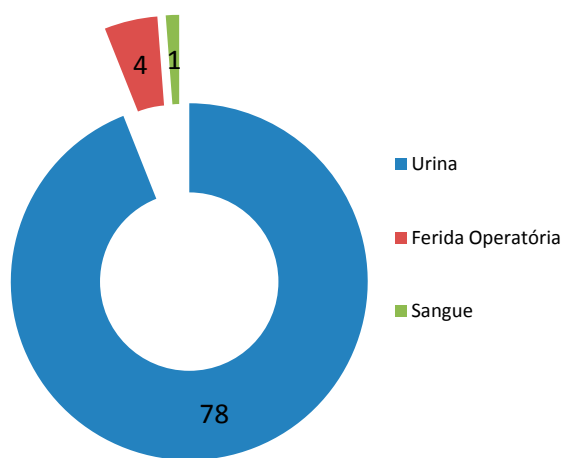


Figura 2) Número de produtos biológicos com isolamento bacteriano cultural

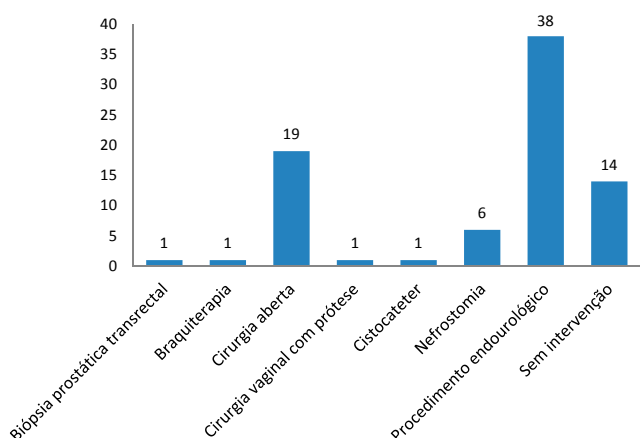


Figura 3) Intervenção urológica nos 30 dias prévios ao isolamento de agente bacteriano

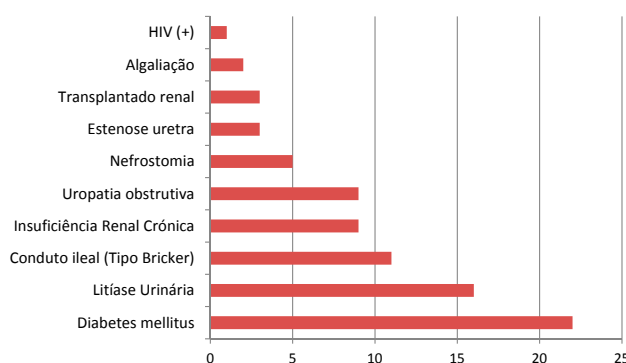


Figura 4) Número de indivíduos com factor de risco para infecção (ORENUC)

Dados microbiológicos

Os microorganismos mais prevalentes foram a *Escherichia coli* e a *Klebsiella pneumoniae* (figura 5). Documentou-se uma taxa de resistência anti-biótica, mediante o número de testes para cada antibiótico, de 30,0% (n=60) para a nitrofurantoina, 48,4% (n=61) para o trimetropim/sulfametoxazol (TMP/SXZ) e 61,4 % (n=57) para as quinolonas (ciprofloxacina ou levofloxacina). Apenas nas espécies mais prevalentes se identificou a produção de ESBL, cuja percentagem ascendeu aos 22,0% (figura 6). O espectro de sensibilidade antibiótica desses microorganismos está representado na tabela I.

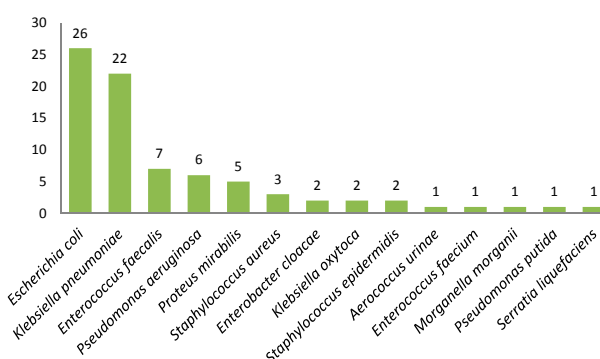


Figura 5) Número de produtos biológicos com isolamento bacteriano cultural

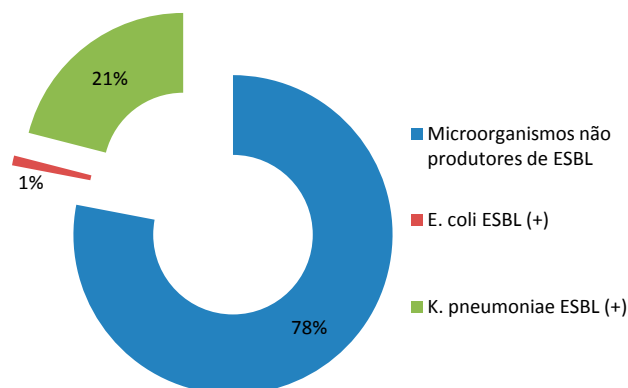


Figura 6) Percentagem de microorganismos produtores de ESBL

	<i>E. coli</i> ¹	<i>K. pneumoniae</i> ¹	<i>K. pneumoniae</i> ¹	<i>K. pneumoniae</i> ¹	<i>K. pneumoniae</i> ¹	<i>K. pneumoniae</i> ¹	<i>K. pneumoniae</i> ¹	<i>K. pneumoniae</i> ¹	<i>K. pneumoniae</i> ¹	<i>K. pneumoniae</i> ¹	<i>K. pneumoniae</i> ¹	<i>K. pneumoniae</i> ¹	<i>K. pneumoniae</i> ¹	<i>K. pneumoniae</i> ¹	<i>K. pneumoniae</i> ¹	<i>K. pneumoniae</i> ¹	<i>K. pneumoniae</i> ²
<i>Ampicilina</i>	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
<i>Amox/Clav.</i>	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
<i>Pip/Tazobactam</i>	-	-	-	R	R	R	R	R	-	R	R	R	R	-	R	I	-
<i>Cefalotina</i>	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
<i>Ceftazidima</i>	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
<i>Cefuroxima</i>	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
<i>Cefotaxima</i>	-	-	R	-	-	-	-	-	R	-	-	-	R	-	-	-	R
<i>Meropenem</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
<i>Gentamicina</i>	S	-	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	-	R	R
<i>Tobramicina</i>	-	-	R	R	R	R	-	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
<i>Amicacina</i>	-	-	I	I	S	I	S	-	I	I	I	I	-	I	I	S	S
<i>Ciprofloxacina</i>	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
<i>TMP/SXZ</i>	S	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
<i>Nitrofurantoína</i>	I	I	I	R	I	I	R	R	-	I	R	I	-	I	R	R	-

Legenda:

- 1 urina
2 ferida operatória
R resistente
S sensível
I sensibilidade intermédia
(-) sem dados disponíveis

Tabela I) Perfil de resistência dos microorganismos produtores de ESBL

Verificou-se uma elevada taxa de resistência aos beta-lactâmicos isolados ou em associação a inibidores de beta-lactamases, constatando-se sensibilidade de todos os microrganismos produtores de ESBL ao carbapenem testado - meropenem (tabela I). De entre as culturas testadas para a amicacina (n=13), constatou-se uma sensibilidade total em 31,0% (n=4) dos agentes e intermédia nos restantes 69,0% (n=9).

Discussão

A taxa de infecção por doente internado (5,7%) está abaixo daquela apresentada no maior estudo europeu de infecção associada a internamentos de serviços de Urologia (*Global Prevalence Study on Infections in Urology Clinics* - GPIU) que reporta os dados globais entre 2005-2008 na ordem dos 11,4%¹¹. O desenvolvimento de medidas de controlo de infecção hospitalar nomeadamente a utilização de profilaxia antibiótica cirúrgica poderão ser a explicação para esta diferença de valores.

A intervenção urológica recente é, neste estudo, o factor de risco mais importante para infecção urinária. A cirurgia endourológica, sendo a principal via de abordagem cirúrgica neste serviço, é também a que se associa a maior taxa de infecção.

As *E. coli* e *K. pneumoniae*, em concordância com dados anteriormente publicados, são os principais agentes de infecção^{5,6}. No que respeita ao perfil antibiótico verifica-se, neste estudo, uma taxa de resistência ao trimetoprim/sulfametoxazol e às quinolonas acima dos 30%, reflectindo a tendência progressiva generalizada e publicada para um aumento da resistência a estas classes farmacológicas^{5,6,12-14}.

A taxa de prevalência de microrganismos ESBL (+) (22,0%) é claramente superior ao descrito no maior estudo de identificação de estirpes

produtoras de ESBL na Europa, publicado por *S. Nijssen et al.* em 2004 (valor de referência para Portugal de 10%)¹⁵. A par dessa preocupação, surge o perfil de resistência a antibióticos, verificando-se uma quase total resistência às penicilinas e seus derivados de espectro alargado, bem como uma insensibilidade às cefalosporinas testadas (2ª e 3ª geração). Estes dados estão em concordância com os dados obtidos nos estudos de resistência antibiótica publicados^{5,7,13,14,16}. A elevada percentagem de microrganismos ESBL (+) pode relacionar-se com a alta prevalência de cirurgia anterior como factor de risco [e utilização prévia de antibiótico na profilaxia cirúrgica], e o internamento como potencial meio de contacto com microrganismos multirresistentes, mais frequentes em ambiente hospitalar.

Estes resultados, em conjunto com uma recente revisão de *Schito et al.* no *International Journal of Antimicrobial Agents*, vêm alertar para uma necessidade de revisão da terapêutica de primeira linha antibiótica em comunidades com elevada taxa de microrganismos multirresistentes, dado que o atraso na terapêutica antibiótica eficaz se associa a um aumento da mortalidade e morbidade¹⁵.

A sensibilidade antibiótica destes microrganismos ESBL (+), a par dos dados publicados previamente, evidencia uma sensibilidade completa (100%) ao meropenem^{15,17,18}. A amicacina e a nitrofurantoína são alternativas a ponderar em função do teste de sensibilidade antibiótica, apesar das taxas de sensibilidade serem inferiores às publicadas¹⁸.

Em 2006, *Talbot, G. et al* alertava para a necessidade de surgirem antibióticos para este grupo de microrganismos¹⁹, o que provocou um aumento de estudos publicados quanto ao potencial farmacológico de diversas moléculas nestes agentes. A fosfomicina^{20,21} e o ertapenem²² emergiram como potenciais fármacos, de realização em regime de ambulatório, com espectro de actuação

mais reduzido que outros carbapenemes de uso hospitalar (considerados como terapêutica *gold-standard*)^{17,18} possibilitando assim a restrição destes últimos, como o meropenem, para segunda linha. Neste grupo de bactérias ESBL (+), identificadas no estudo, nenhum desses fármacos foi testado, deixando-se um vazio no que caracteriza a sua eficácia nesta população específica.

A obtenção retrospectiva dos dados, bem como a selecção dos doentes baseada em estudos microbiológicos positivos perante a suspeita de infecção, são vieses que influenciam a capacidade de avaliação da taxa de infecção multirresistente numa comunidade, podendo no entanto reflectir a taxa de infecção multirresistente numa determinada unidade/departamento hospitalar. Do mesmo modo, a exclusão daqueles que na eventualidade de uma infecção, recorreram a uma instituição externa sem fornecer os elementos clínicos requisitados (estudo microbiológico ou registo do mesmo no processo clínico), podem reduzir aquela que seria a verdadeira amostra representativa da comunidade referente a esta unidade de saúde.

Por não ser objectivo deste estudo, não foi avaliada a terapêutica antibiótica dirigida, podendo este ser um primeiro passo para essa avaliação num estudo prospectivo futuro.

Conclusões

A taxa de infecção de um determinado serviço é importante para a optimização das boas práticas clínicas em concordância com as comissões de infecção hospitalar. A prevalência crescente de microorganismos multirresistentes e caracterização dos perfis de resistência antibiótica podem ser importantes auxílios na terapêutica antibiótica eficiente em doentes de cada comunidade.

Bibliografia

1. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, et al. EAU complete guidelines. European Association of Urology; 2011:1-112. Available at: http://www.uroweb.org/gls/pdf/15_Urological_Infections.pdf.
2. Johansen TEB, Cek M, Naber KG, et al. Hospital acquired urinary tract infections in urology departments: pathogens, susceptibility and use of antibiotics. Data from the PEP and PEAP-studies. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28Suppl1:S91-107.
3. Narciso A, Fonseca F, et al. Susceptibilidade aos antibióticos de bactérias responsáveis por cistites não complicadas : estudo comparativo dos isolados de 2008 e 2010. *Acta Urológica* 2011;28(1):16-21.
4. Chabros L, Mlynarczyk G, et al. Comparison of bacteria isolated from urinary tract infections in patients on transplant versus urologic wards. *Transplant Proc* 2011;43(8):3125-7.
5. Kahlmeter G, Poulsen HO. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO-SENS study revisited. *Int J Antimicrob Agents* 2011; doi:10.1016/j.ijantimicag.2011.09.013.
6. Wagenlehner FME, Wullt B, Perletti G. Antimicrobials in urogenital infections. *Int J Antimicrob Agents* 2011; doi:10.1016/j.ijantimicag.2011.09.004.
7. Bjerklund Johansen TE, Naber K, Wagenlehner F, Tenke P. Patient assessment in urinary tract infections: symptoms, risk factors and antibiotic treatment options. *Surgery (Oxford)* 2011;29(6):265-71.
8. Paterson DL, Bonomo RA. Clinical Update Extended-Spectrum Beta-Lactamases : a Clinical Update. *Clin Microbiol Rev* 2005;18(4).
9. Hsieh C-J, Shen Y-H, Hwang K-P. Clinical implications, risk factors and mortality following community-onset bacteremia caused by extended-spectrum β -lactamase (ESBL) and non-ESBL producing *Escherichia coli*. *J Microbiol Immunol Infect* 2010;43(3):240-8.
10. Stewardson AJ, Huttner B, Harbarth S. At least it won't hurt: the personal risks of antibiotic exposure. *Curr Opin Pharmacol* 2011;11(5):446-52.
11. Bjerklund Johansen TE, Botto H, Çek M, et al. 8th GPIU: Focus on infections after prostate biopsy. *European Urology Today (November)*:16-17.
12. Cullen IM, Manecksha RP, McCullagh E, et al. 474 the Changing Pattern of Antimicrobial Resistance Within 42033 *Escherichia Coli* Isolates From Nosocomial, Community, and Urology Patient Specific Urinary Tract Infections, Dublin 1999-2009. *Eur Urol Supplements* 2011;10(2):161.
13. Hillier S, Roberts Z, Dunstan F, et al. Prior antibiotics and risk of antibiotic-resistant community-acquired urinary tract infection: a case-control study. *J Antimicrob Chemother* 2007;60(1):92-9.
14. Guay DRP. Contemporary management of uncomplicated urinary tract infections. *Drugs* 2008;68(9):1169-205.
15. Nijssen S, Florijn A, Bonten MJM, et al. Beta-lactam susceptibilities and prevalence of ESBL-producing isolates among more than 5000 European Enterobacteriaceae isolates. *Int Journal Antimicrob Agents* 2004;24(6):585-91.
16. Schito GC, Naber KG, Botto H, et al. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int Journal Antimicrob Agents* 2009;34(5):407-13.

17. Pitout JDD. Infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: changing epidemiology and drug treatment choices. *Drugs* 2010;70(3):313-33.
18. Oteo J, Pérez-Vázquez M, Campos J. Extended-spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli*: changing epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis* 2010;23(4):320-6.
19. Talbot GH, Bradley J, Edwards JE, et al. Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006;42(5):657-68.
20. Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2010;10(1):43-50.
21. Michalopoulos AS, Livaditis IG, Gougoutas V. The revival of fosfomycin. *Int J Infect Dis* 2011;15(11):e732-9.
22. Wu U-I, Chen W-C, Yang C-S, et al. Ertapenem in the treatment of bacteremia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: a propensity score analysis. *Int J Infect Dis* 2011; doi:10.1016/j.ijid.2011.09.019.