

Artigos Originais

Bactérias uropatogénicas identificadas de cistites não complicadas de mulheres na comunidade

Alexandra Silva¹, Paula Machado², Vitória Rodrigues³, Aida Duarte⁴

Grupo de Estudo Português de Bactérias uropatogénicas da comunidade

1 - Licenciada em Ciências Farmacêuticas - Laboratório de Controlo Microbiológico, i-Med UL, Faculdade de Farmácia de Lisboa

2 - Técnica Especialista em Análises Microbiológicas - Laboratório de Controlo Microbiológico, Faculdade de Farmácia de Lisboa

3 - Mestre em Microbiologia Clínica – Técnica Superior no Laboratório Délio Morgado, Setúbal

4 - Doutora em Farmácia área Microbiologia, Professora Associada com Agregação – Laboratório de Controlo Microbiológico, i-Med UL, Faculdade de Farmácia de Lisboa

Correspondência: Aida Duarte – Laboratório de Controlo Microbiológico, Faculdade de Farmácia de Lisboa – 1649-019 LISBOA. Portugal – Telefone: 217 946 440 – Fax: 217 934 212 – E-mail: aduarte@ff.ul.pt

Resumo

As infecções urinárias constituem uma das infecções mais frequentes na comunidade, em que a *Escherichia coli* é o principal agente etiológico. O objectivo deste estudo consistiu em conhecer a prevalência e a susceptibilidade aos antibióticos dos agentes patogénicos mais frequentes em cistites não complicadas de mulheres na comunidade, de modo a contribuir para o uso racional e adequado dos antibióticos. Este estudo decorreu entre Abril e Junho de 2008 e foram isoladas de urinas 446 estirpes bacterianas, provenientes de 13 Laboratórios de Análises Clínicas de prestação de serviços à comunidade, distribuídos por diferentes regiões de Portugal. A prevalência de *Escherichia coli* foi de 73,3% (327 urinas) e 15,9% (71 urinas) correspondia a outras bactérias de Gram negativo, que colonizam a zona urogenital. Das 45 (10,1%) bactérias de Gram positivo, a espécie *Staphylococcus saprophyticus* foi predominante 2,7% (12 urinas) isolado maioritariamente em mulheres com idade inferior ou igual a 50 anos, enquanto o *Proteus mirabilis* foi encontrado em maior percentagem no grupo etário com idades superiores a 50 anos. Relativamente, ao estudo de susceptibilidade aos antibióticos, 37,9% das estirpes de *E. coli* eram resistentes à amoxicilina, 23,5% ao trimetropim/sulfametoxazol e 8,5% às fluorquinolonas. O baixo perfil de resistência à fosfomicina, de 0,6%, permite que este antibiótico se apresente como opção terapêutica, no tratamento empírico das cistites não complicadas, adquiridas na comunidade.

Palavras-chave: cistites não complicadas, bactérias uropatogénicas, resistência aos antibióticos

Abstract

Urinary Tract Infections are among the most frequent community acquired infections and *Escherichia coli* isolates are the main etiological agent. The aim of this study was to identify the risk factors of community acquired uncomplicated urinary tract infections by uropathogenic bacteria, throughout the country. A total of 446 clinical isolates from community acquired UTI were obtained from 13 Clinical Microbiology laboratories located in different regions of Portugal. The urinary samples were collected from April to June 2008 and studied according to age group and antibiotic susceptibility patterns. *E. coli* was isolated in 327 (73.3%) of samples and others Gram negative bacteria in 71 (15.9%). Among the Gram positive bacteria isolated 45 (10.1%) most relevant was *Staphylococcus saprophyticus* 12 (2.7%) isolated commonly in women with less 50 years old while *Proteus mirabilis* was found predominantly in older women. The antimicrobial susceptibility study of *E. coli* isolates showed that amoxicillin, trimethoprim/sulfamethoxazole and fluorquinolones were the less active agents with 37.9%, 23.5% and 8.5% of isolates exhibiting resistance, respectively. The low resistant level (0.6%) of all isolates to fosfomicin, will allow introducing this antibiotic in empiric treatment of uncomplicated urinary tract infections community acquired.

Key Words: Uncomplicated urinary tract infection, community, uropathogenic bacteria, antimicrobial resistance.

Introdução

A infecção urinária não complicada é uma doença com maior incidência tanto na patologia urológica como na infecciosa e constitui um grave problema de saúde pública. A invasão do aparelho urinário saudável está condicionada a um grupo restrito de microrganismos que possuem a capacidade, mediante a expressão de factores de virulência, de ultrapassar os mecanismos de defesa do hospedeiro¹. Na infecção adquirida na comunidade, os agentes etiológicos mais frequentemente encontrados em indivíduos sem factores de risco específicos são, por ordem de frequência: *Escherichia coli*, *Proteus* spp, *Klebsiella* spp, *Enterococcus faecalis* e *Staphylococcus saprophyticus*. A *E. coli* é responsável por 70% a 85% das infecções urinárias adquiridas na comunidade e por 50% a 60% das infecções urinárias, em pacientes idosos institucionalizados^{2,3,4}. Diversos estudos têm chamado à atenção para o aumento de estirpes de *E. coli* resistentes às fluorquinolonas (ciprofloxacina e norfloxacina)^{5,6}. Situação que, em parte, pode estar relacionada com o uso frequente destes antimicrobianos na profilaxia e tratamento de muitas infecções, em particular as infecções urinárias, o que pode explicar a elevada prevalência destas

bactérias multiresistentes em infecções na comunidade⁶. O aumento da resistência às quinolonas é um problema global, o que levou a IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) a desaconselhar o uso generalizado das fluorquinolonas, como terapêutica de primeira linha, no tratamento das infecções urinárias agudas⁷. O presente estudo teve como objectivo conhecer a susceptibilidade aos antibióticos dos agentes patogénicos mais frequentes em cistites não complicadas, de modo a contribuir para o uso racional e adequado dos antibacterianos, com a finalidade de evitar a selecção de estirpes bacterianas multiresistentes.

Métodos

Estirpes bacterianas

Durante os meses de Abril a Junho de 2008, 446 estirpes bacterianas foram isoladas de urinas, de mulheres com cistites não complicadas, provenientes de 13 Laboratórios de Análises Clínicas de prestação de serviços à comunidade, distribuídos por diferentes regiões de Portugal. De acordo com a Fig. 1, o número de estirpes bacterianas identificadas por região foi de 124 na região Norte (Porto, Lamego, Leiria, Caldas da Rainha); de 222 na zona metropolitana de Lisboa, Sintra e Setúbal



Figura 1. Distribuição do número de estirpes bacterianas por região (Norte, área metropolitana de Lisboa e Sul) responsáveis por cistites não complicadas na comunidade

e de 100 na região Sul (Beja, Évora e Albufeira). As bactérias foram identificadas em cada laboratório de origem e as estirpes de *Escherichia coli* foram posteriormente enviadas ao Laboratório de Controlo Microbiológico da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, para o estudo da susceptibilidade aos antibióticos.

Estudo da susceptibilidade aos antibióticos

O estudo da susceptibilidade aos antibióticos foi efectuado pelo método de difusão em discos no meio de Mueller-Hinton e a interpretação dos resultados efectuou-se de acordo com as normas CLSI (Clinical Laboratory Standard Institut)⁸. Os antibióticos estudados foram, os vulgarmente

utilizados no tratamento das infecções urinárias, amoxicilina, amoxicilina/ácido clavulânico, cefuroxima, fosfomicina, ciprofloxacina, norfloxacina, trimetoprim/sulfametoxazol e nitrofurantoina.

Resultados e Discussão

Estirpes bacterianas

Entre os meses de Abril a Junho, treze laboratórios colaboraram na recolha de dados de mulheres com cistites não complicadas. No total dos 489 formulários recebidos, 446 (91,2%) estavam dentro dos critérios exigidos, dos quais eram excluídos os doentes com história de episódios de recaídas ou recorrências, com patologias associadas (diabetes), doentes acamados, algaliados e provenientes de instituições de prestação de cuidados de saúde. Embora oito formulários não apresentassem a idade da doente foram considerados na apreciação dos resultados. Nos formulários deveria constar os dados indicadores de infecção urinária, o número de leucócitos superior a 10/campo e a estirpe bacteriana em número superior a 10^5 ufc/mL.

Das 446 estirpes bacterianas identificadas, de acordo com a tabela 1, a *Escherichia coli* foi isolada em 327 (73,3%) urinas e em 71 (15,9%) urinas foram identificadas outras bactérias de Gram negativo, que podem colonizar a zona urogenital, no-

Tabela 1. Espécies bacterianas isoladas de 446 urinas de mulheres com cistites não complicadas

<i>Escherichia coli</i>	327	73,3%
<i>Proteus mirabilis</i>	37	8,3%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	23	5,2%
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	12	2,7%
<i>Enterococcus spp</i>	9	2,0%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	9	2,0%
<i>Enterococcus faecalis</i>	6	1,4%
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	0,9%
<i>Enterobacter cloacae</i>	3	0,7%
<i>Staphylococcus coagulase negativa</i>	3	0,7%
<i>Citrobacter koseri</i>	3	0,7%
<i>Morganella morgani</i>	2	0,5%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	0,5%
<i>Citrobacter freundii</i>	2	0,5%
<i>Raoultella planticola</i>	1	0,2%
<i>Streptococcus spp</i>	1	0,2%
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	0,2%
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1	0,2%

Tabela 2. Distribuição das espécies bacterianas isoladas com maior frequência, de acordo com o grupo etário, de mulheres com cistites não complicadas

	< = 50 anos (%)		> 50 anos (%)	
<i>Escherichia coli</i>	195	71,7	126	75,9
<i>Proteus mirabilis</i>	19	7	17	10,2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	17	6,2	6	3,6
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	10	3,7	1	0,6
<i>Enterococcus spp.</i>	6	2,2	3	1,8
<i>Streptococcus agalactiae</i>	8	2,9	1	0,6

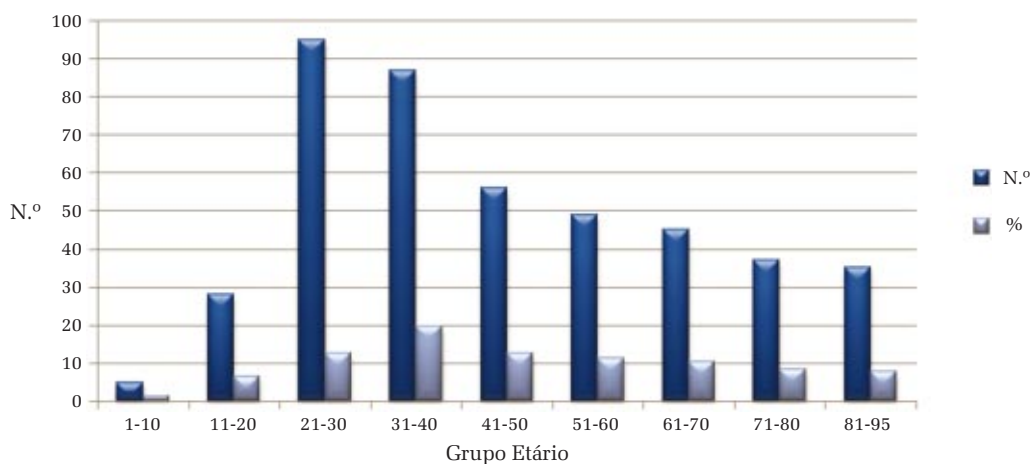
meadamente *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter koseri*, *Morganella morgani* e *Raoultella planticola*. Das restantes três urinas, foram isoladas duas estirpes de *Pseudomonas aeruginosa* e uma estirpe de *Acinetobacter lwoffii*, normalmente associadas ao ambiente hospitalar e foram encontradas em mulheres com idades superiores a 60 anos e sem indicação de hospitalização anterior.

Das 45 (10,1%) bactérias de Gram positivo, a espécie predominante foi *Staphylococcus saprophyticus* 12 (2,7%), isolado maioritariamente em mulheres com idade inferior ou igual a 50 anos, como se pode verificar na Tabela 2, enquanto o *P. mirabilis* era encontrado em maior percentagem nas mulheres com idades superiores a 50 anos. No grupo etário com idades compreendidas entre o 1 e os 50 anos existe maior susceptibilidade às cistites não complicadas, como se verifica na Fig. 2. Estes resultados estão de acordo com outros estudos^{4,9}, mostrando que na mulher jovem sexualmente activa e sem factores de risco, as cistites

agudas são causadas quase exclusivamente por *E. coli* em 70-80% dos casos; seguida por *P. mirabilis* (5-9%). No estudo português efectuado em 2007¹⁰, em que foi estudado a prevalência de *E. coli* resistente às quinolonas, verificou-se uma maior incidência de infecções urinárias no sexo feminino (76,2%) e no grupo etário com mais de 60 anos (74,5%). O aumento da incidência da infecção urinária nesta faixa etária deve-se principalmente a alterações da imunidade e situações associadas com a idade, como alterações funcionais do tracto genitourinário, demência, incontinência e aumento de instrumentação urológica. É também neste grupo etário, (entre os 60 e os 79 anos), que o consumo de antibióticos foi mais elevado, com predomínio das quinolonas (38,7%)¹⁰.

Estudo da susceptibilidade aos antibióticos

Relativamente, ao estudo de susceptibilidade aos antibióticos, 37,9% das estirpes de *E. coli* eram resistentes à amoxicilina, 23,5% ao trimetropim/sulfametoxazol, 8,5% às fluorquinolonas e cer-

**Figura 2.** Distribuição por grupo etário das bactérias identificadas em mulheres com cistites não complicadas

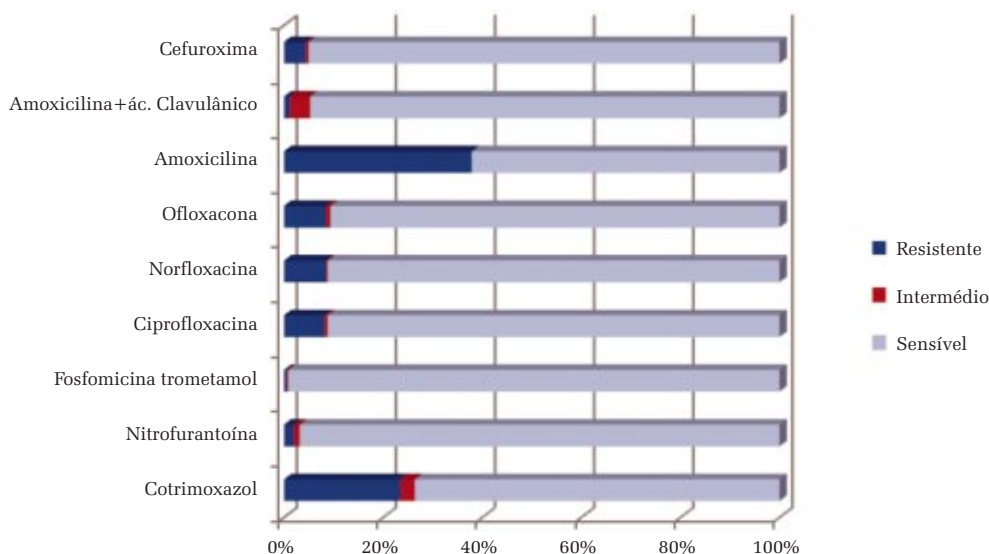


Figura 3. Estudo da susceptibilidade aos antibióticos das estirpes de *Escherichia coli* identificadas em urinas de mulheres com cistites não complicadas

ca de 5% das estirpes eram resistentes à associação amoxicilina/ácido clavulânico e à cefuroxima (Fig. 3). Os níveis de resistência mais baixos foram determinados para a nitrofurantoina e fosfomicina, de 2,1% e 0,6% respectivamente.

A elevada susceptibilidade à fosfomicina, e à nitrofurantoina, permite que estes antibióticos possam ser opções terapêuticas, no tratamento empírico das cistites não complicadas, face às resistências detectadas em relação à associação trimetoprim/sulfametoxazol e quinolonas. Apesar de se ter verificado que 5% das estirpes eram resistentes aos antibióticos b-lactâmicos (amoxicilina/ácido clavulânico e cefuroxima), estes antibióticos não devem ser utilizados no tratamento das cistites. A colonização do aparelho digestivo com estirpes produtoras de beta lactamases (normalmente associadas a infecções hospitalares) é cada vez maior, sobretudo em doentes que necessitam de hospitalizações frequentes, portanto a administração destes antibióticos pode contribuir para a selecção destas estirpes e permitir a sua disseminação no seio da comunidade.

A utilização de fluorquinolonas no ambulatório é elevada, sendo a ciprofloxacina e a norfloxacina, os agentes deste grupo de antimicrobianos mais frequentemente prescritos e na sua maioria para o tratamento de infecções do tracto urinário. No estudo efectuado em 2007, verificou-se que cerca de 59,2% das fluorquinolonas dispensadas no ambulatório são utilizadas no tratamento de infecções urinárias e 40,8% no tratamento de ou-

tras infecções. Vários estudos chamam à atenção para o problema do aumento da resistência às fluorquinolonas^{6,11}. De acordo com *European Association of Urology*⁷ os regimes de tratamento das cistites não complicadas devem passar de regimes de cobertura antibiótica de 7 dias para 3 dias e/ou toma única. A fosfomicina trometamol é um dos antibióticos de primeira linha no tratamento de cistites não complicadas¹², porque ao ser administrado em dose única tem uma eficácia igual ou superior aos tratamentos mais prolongados e permite obter níveis de antibiótico efectivos durante três dias. Além disso, o cumprimento terapêutico evita o aparecimento de recidivas e a selecção de estirpes resistentes.

Conclusão

A *Escherichia coli* continua a ser o principal agente uropatogénico (70-80%), verificando-se um aumento gradual da resistência aos antibióticos com maior prescrição na comunidade. Para instaurar um tratamento empírico correcto é fundamental conhecer, entre outros factores:

- quais as bactérias mais frequentes tendo em conta o caso clínico;
- como evoluem os perfis de susceptibilidade aos antibióticos;
- que o tratamento seja de fácil cumprimento;
- que garanta a manutenção dos níveis de antibiótico pelo menos durante 3 dias.

Agradecimentos

Os autores agradecem a colaboração prestada pelos Directores técnicos e/ou Colaboradores dos Laboratórios participantes neste estudo, distribuídos pelas diferentes cidades portuguesas: Aqualab (Albufeira); Celab – Centro Laboratorial Lda. (Lisboa); Clínica Laboratorial Dr. Edgar Botelho Moniz S.A. (Santo Tirso); LaboMarques – Laboratório de Análises Clínicas Lda. (Sintra); Laboratório de Análises Beatriz Godinho (Leiria); Laboratório de Análises Clínicas Dr. Flaviano Gusmão (Évora); Laboratório de Análises Clínicas Dra. Margarida Fanha (Lisboa), Laboratório de Análises Clínicas Santos Monteiro Unipessoal, Lda. (Lamego); Laboratório de Patologia Clínica Prof. Ernesto Moraes, Lda. (Porto); Laboratório Délio Morgado, Lda. (Setúbal); Laboratório Dr. Branco Lisboa (Caldas da Rainha); Laclibe – Análises Clínicas de Beja (Beja); Vírico – Laboratório de Análises Clínicas Agualva Cacém, Lda. (Agualva-Cacém).

Este estudo foi financiado pela Zambon – Produtos Farmacêuticos Lda e pela ADEIM – Associação para o Desenvolvimento do Ensino e Investigação em Microbiologia.

Referências

- Moreno E, Andreu A, Pigrau C, Kuskowski MA, Johnson JR, Prats G. Relationship between *Escherichia coli* Strains Causing Acute Cystitis in Women and the fecal *E. coli* population of the host. *J. Clin. Microbiol.* 2008; 46: 2529-2534
- Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *The American Journal of Medicine.* 2002. 113: 14-19
- David C Bean, Daniel Krahe and David W Wareham. Antimicrobial resistance in community and nosocomial *Escherichia coli* urinary tract isolates, London 2005 – 2006. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 2008, 7: 13
- Nicolle LE. Urinary tract infection in long-term care facilities. *Infect. Control and Hospital Epidemiol.* 2001. 22 (3): 167-175.
- Gupta K, Hooton TM, Stamm WE. Increasing Antimicrobial Resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract Infections. *Annals of Internal Medicine.* 2001. 135 (1): 41-50.
- Lautenbach E, Fishman N, Bilker W, Castiglioni A, Metlay J, Edelstein P, Strom B. Risk factors of fluorquinolones resistance in nosocomial *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* infections. *Archives of Internal Medicine.* 2002. 162: 2469-2477.
- K.G. Naber (Chairman), M.C. Bishop, T.E. Bjerklund-Johansen, H. Botto, M. Çek, M. Grabe, B. Lobel, J. Palou, P. Tenke. Guidelines on the Management of Urinary and Male Genital Tract Infections. 2006.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. 2007. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 17th informational supplement. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
- Jacobsen SM, Stickler DJ, Mobley HLT, Shirtliff ME. Complicated Catheter-Associated Urinary Tract Infections Due to *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. *Clinical Microbiology Reviews*, 2008, 21:26-59
- Vitoria Rodrigues, Thomas Hänscheid, José Mello Cristino, Aida Duarte. Estirpes de *Escherichia coli* identificadas de infecções urinárias da comunidade e resistentes às quinolonas. *Revista Portuguesa de Clínica Geral* (submetido para publicação)
- Hooton TM, Levy SB. Antimicrobial Resistance: a plan of action for community practice. *American Family Physician.* 2001. 63 (6): 1087-1096.
- Marina de Cueto, José R. Hernández, Lorena López-Cerero, Concepción Morillo, Álvaro Pascual. Activity of fosfomicin against extended-spectrum b-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24 (10): 613-6