

ALTAS TAXAS DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA DE BACTÉRIAS CAUSADORAS DE INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO EM PACIENTES ATENDIDOS EM HOSPITAL PÚBLICO TERCIÁRIO DO TRIÂNGULO MINEIRO, BRASIL

HIGH RATES OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE OF BACTERIA CAUSING URINARY TRACT INFECTIONS IN PATIENTS TREATED AT A TERTIARY PUBLIC HOSPITAL IN TRIÂNGULO MINEIRO, BRAZIL

Juliana Costa de Araújo Santos¹, Fernanda Machado Fonseca².

¹ Programa de Residência Multiprofissional, Universidade Federal do Triângulo Mineiro. ² Departamento de Biomedicina, Universidade Federal do Triângulo Mineiro.

RESUMO

As infecções do trato urinário (ITU) estão entre as infecções bacterianas mais comuns adquiridas na comunidade e em hospitais. Embora geralmente autolimitadas, o tratamento de ITUs com antibióticos leva a resolução mais rápida dos sintomas e tem maior probabilidade de eliminar a bacteriúria, mas também seleciona uropatógenos resistentes e bactérias comensais, além de afetar negativamente a microbiota do indivíduo. O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência e o perfil de resistência bacteriana dos agentes causadores de bacteriúria, pelos métodos de disco-difusão e/ou microdiluição, em pacientes atendidos no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (HC-UFTM). Foram incluídas 4.358 amostras de urina coletadas de pacientes internados e ambulatoriais e, destas, 496 (11,4%) foram positivas para a urocultura. As enterobactérias foram as principais espécies isoladas, sendo *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* identificadas em 262 (52,8%) e em 61 (12,3%) amostras, respectivamente. Em relação às Gram-positivas, *Enterococcus faecalis* foi a mais prevalente (n=45; 9,1%) seguida por *Staphylococcus saprophyticus* (n=15; 3,0%). Dentre as bactérias Gram-negativas, a prevalência de bactérias produtoras de ESBL foi de 20,8% (n=81). Todos os isolados ESBL-positivos foram resistentes às cefalosporinas de 1ª e 3ª geração. Ainda, demonstraram elevadas taxas de resistência à ciprofloxacina (84,6%), sulfametoxazol-trimetoprim (83,9%), norfloxacina (77,2%), nitrofurantoína (41%) e gentamicina (43,1%). As leveduras foram responsáveis por 7,5% uroculturas positivas, sendo *Candida albicans* a espécie mais prevalente (56,8%). Devido crescente número de uropatógenos resistentes aos antibióticos atualmente disponíveis, estudos como este visam

contribuir para o conhecimento e elaboração de estratégias alternativas para o manejo da ITU.

PALAVRAS-CHAVE: Infecção urinária; Bacteriúria; Bactérias multirresistentes; Resistência à antibióticos.

ABSTRACT

Urinary tract infections (UTIs) are among the most common bacterial infections acquired in the community and in hospitals. Although generally self-limiting, treatment of UTIs with antibiotics leads to more rapid resolution of symptoms and is more likely to clear bacteriuria but also selects for resistant uropathogens and commensal bacteria and adversely affects the individual microbiota. The aim of this study was to evaluate the prevalence and the profile of bacterial resistance of agents causing bacteriuria, using disk diffusion and/or microdilution methods, in patients treated at the Hospital de Clínicas of the Federal University of Triângulo Mineiro (HC-UFTM). A total of 4,358 urine samples from inpatients and outpatients were included and of these, 496 (11.4%) were positive for urine culture. *Enterobacteria* were the main isolated species, with *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* identified in 262 (52.8%) and 61 (12.3%) samples, respectively. Regarding Gram-positive bacteria, *Enterococcus faecalis* was the most prevalent (n=45; 9.1%) followed by *Staphylococcus saprophyticus* (n=15; 3.0%). Among Gram-negative bacteria, the prevalence of ESBL-producing bacteria was 20.8% (n=81). All ESBL-positive isolates were resistant to 1st and 3rd generation cephalosporins. Furthermore, they demonstrated high rates of resistance to ciprofloxacin (84.6%), trimethoprim-sulfamethoxazole (83.9%), norfloxacin (77.2%), nitrofurantoin (41%) and gentamicin (43.1%). Yeasts were responsible for 7.5% of positive urine cultures, with *Candida albicans* being the most prevalent species (56.8%). As uropathogens are increasingly becoming resistant to currently available antibiotics, it may be time to explore alternative strategies for managing UTI.

KEYWORDS: Urinary infection; Bacteriuria; Multidrug resistant bacteria; Antibiotic resistance.

INTRODUÇÃO

As infecções do trato urinário (ITUs) são definidas pela colonização ou invasão de microrganismos no trato urinário com presença de sinais ou sintomas clínicos, onde rins, ureteres, bexiga, uretra, e/ou tecidos adjacentes ao espaço retroperitoneal e espaço perinefrético podem ser acometidos. ITUs podem acometer pessoas de qualquer idade, sendo a cistite e a pielonefrite as formas mais comuns, as quais podem ocorrer de forma complicada ou não complicada. As principais

manifestações clínicas da ITU sintomática são disúria, polaciúria, urgência miccional e dor suprapúbica ou lombar¹.

Atualmente, a ITU corresponde ao terceiro tipo mais incidente de infecção relacionada à assistência à saúde (IRAS), com forte associação ao uso de sonda vesical de demora². Geralmente, as mulheres são mais acometidas e apresentam vários casos de ITU ao longo da vida. Tal fato se deve a aspectos anatômicos e comportamental, entre eles, a maior proximidade da uretra com o ânus, que favorece a colonização de microrganismos, menor comprimento da uretra em comparação com a masculina, uso de roupas mais justas, baixa ingestão hídrica, retardamento da micção, má higienização e bexiga neurogênica^{3,4}.

Em pacientes adultos, as ITUs são responsáveis por 35% a 45% das IRAS. Destes, cerca de 25% dos pacientes hospitalizados fazem uso de cateter vesical de alívio ou de demora e muitos permanecem com o dispositivo por um período além do necessário⁵. Adicionalmente, a taxa de mortalidade das ITUs bacterianas é estimada em torno de 30% dos casos, de acordo com estudo retrospectivo realizado no Brasil⁶.

Dentre as bactérias causadoras de ITU, as Gram-negativas são as mais frequentes. *Escherichia coli* é considerado o principal agente etiológico e é responsável por 50% a 70% dos casos, com taxas mais elevadas na ITU comunitária⁷⁻⁹. Outras bactérias frequentemente isoladas de urocultura incluem *Klebsiella pneumoniae* (6% a 21%), *Proteus mirabilis* (3% a 7%), *Pseudomonas aeruginosa* (3% a 7%), e algumas Gram-positivas como *Enterococcus* spp. (3% a 8%) e *Staphylococcus* spp. (3% a 5%)^{4,9,10}.

O diagnóstico de ITU requer anamnese do paciente associado ao resultado de urocultura. Entretanto, o resultado de um exame de cultura de urina não é imediato, visto que são necessárias no mínimo 24h para análise. Em caso de cultura com crescimento bacteriano relevante, o laudo pode levar alguns dias para ser liberado devido à necessidade da realização de exame complementar, como, por exemplo testes de identificação e o antibiograma. Diante deste fato, muitos profissionais de saúde prescrevem o uso de antibiótico de modo empírico para o

tratamento de ITUs, o que contribui para efeitos desfavoráveis, especialmente os casos de resistência aos antimicrobianos^{11,12}. Segundo Tang, Millar e Moore (2023)¹³, se o contexto atual for mantido, até 2050 haverá 10 milhões de óbitos por ano no mundo em decorrência da resistência a esses medicamentos, superando as mortes por câncer.

Diante deste cenário, o presente estudo teve como objetivo avaliar a prevalência dos microrganismos causadores de ITU em pacientes atendidos no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), assim como avaliar o perfil de resistência bacteriana aos antimicrobianos, a fim de contribuir para o desenvolvimento de políticas educativas de otimização do uso de antibióticos e proporcionar ao paciente um tratamento com maior eficiência e evitar a seleção de bactérias multirresistentes.

METODOLOGIA

Foi realizado um estudo transversal, com levantamento de dados referentes aos exames de urocultura realizados no setor de Bacteriologia da Unidade de Análises Clínicas e Anatomia Patológica (UACAP) do HC-UFTM, localizado no município de Uberaba, Minas Gerais. Foram coletadas informações de amostras recebidas para análise entre janeiro e junho de 2023, por meio de dados disponíveis no Infolab Software Laboratorial – sistema utilizado pelo laboratório do HC-UFTM para rastreamento e liberação dos resultados dos exames de análises clínicas – e no Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários (AGHU) – sistema que permite acompanhar a evolução do paciente nos atendimentos realizados no HC-UFTM.

Foram coletados os seguintes dados: número do registro hospitalar do paciente (RG), sexo, idade, tipo de amostra para urocultura (jato médio, cateter, punção suprapúbica), origem da solicitação do exame (ambulatorial ou hospitalar), tempo de processamento da amostra (considerando o recebimento da amostra até a liberação do laudo), resultado da urocultura (forma quantitativa e descrição dos patógenos isolados), além do resultado do antibiograma, quando realizado.

As amostras de urina foram encaminhadas ao setor de bacteriologia em frascos estéreis de boca larga ou em seringas estéreis e foram processadas de acordo com o Procedimento Operacional Padrão (POP) empregado pela UACAP/HC-UFTM. As amostras foram semeadas com alça calibrada 1µL em placa de ágar CLED (*cystine lactose eletrolyte deficient*) utilizando a técnica de semeadura quantitativa. Posteriormente, as placas foram incubadas em estufa à temperatura de 35 °C ± 1 °C de 18 horas a 48 horas. Foram consideradas positivas as culturas que apresentaram crescimento de microrganismos cuja contagem de colônias foi igual ou superior a 100.000 UFC/mL. Após o isolamento dos microrganismos, a identificação e antibiograma foi realizada pela plataforma automatizada no Vitek®2 Compact (BioMérieux). Na ausência da automação, a identificação foi realizada por meio de técnicas manuais (análise macro e microscópica associadas às provas bioquímicas) seguido do teste de susceptibilidade antimicrobiana (TSA) pela técnica de disco-difusão, utilizando os pontos de corte definidos pelo Comitê Brasileiro de Testes de Sensibilidade (BrCAST)¹⁴.

Foram incluídos no estudo todos os exames de urocultura recebidos pelo UPC/HC-UFTM com resultado positivo (crescimento de microrganismos ≥100.000 UFC/mL) ou negativo (sem crescimento microbiano) no primeiro semestre de 2023. Foram excluídas as amostras classificadas como contaminadas ou com crescimento inferior a 100.000 UFC/mL. Os dados obtidos foram organizados em planilhas do Excel, sem a identificação do paciente e posteriormente foram analisados no programa estatístico SPSS 23.0 pelos testes do qui-quadrado de Pearson, utilizando a correção de continuidade.

O presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE 74576523.11.0000.8667).

RESULTADOS

Durante o período de janeiro a junho de 2023 foram coletadas um total de 4.515 amostras de urina para realização do exame de urocultura. Destas, 157 (3,5%) foram excluídas do presente estudo, totalizando 4.358 amostras viáveis para análise.

A idade dos pacientes variou de dois dias de vida a 100 anos, com média de 43,7 anos (\pm 22,9 anos). Considerando as 4.358 amostras de urina que foram analisadas, 2.954 (67,8%) eram provenientes de mulheres, sexo este mais prevalente (n=339; 68,3%) em uroculturas positivas. Em relação às amostras (n=1.404) provenientes de pacientes do sexo masculino, 157 (31,7%) foram consideradas positivas pela urocultura. Um total de 2.664 (61,1%) exames de urina foram solicitados por setores hospitalares enquanto 1.694 (38,9%) amostras eram provenientes de pacientes ambulatoriais. A amostra de urina coletada por jato médio correspondeu à maioria (n=2.686; 61,6%) dos casos, seguido de amostras coletadas por cateter (n=1.472; 33,8%) e coleta por punção suprapúbica (n=134; 3,1%) (Tabela 1). Adicionalmente, a maioria (n=3.659; 83,9%) das amostras tiveram seus resultados liberados entre 24 e 48h após a coleta.

Quanto ao crescimento microbiano, 496 (11,4%) das 4.358 amostras analisadas puderam ser descritas como uroculturas positivas. Nestas, não foi observado diferença estatística em relação ao sexo, porém, quando avaliamos por faixa etária, observamos que a maior positividade das uroculturas ocorreu naqueles pacientes entre 18 a 35 anos e também no grupo 60 anos ou mais ($p < 0,001$).

Adicionalmente, os exames de urina solicitados por setores hospitalares apresentaram maior prevalência de urocultura positiva (n=355; 13,3%) quando comparados aos exames de origem ambulatorial (n=141; 8,3%) ($p < 0,001$), assim como a positividade das amostras coletadas por cateter (n=246; 16,7%), que foi significativamente maior quando comparado àquelas coletadas por punção suprapúbica e por jato médio ($p < 0,001$) (Tabela 1).

Tabela 1: Prevalência das uroculturas positivas (n=496) e negativas (n=3862) de acordo com as variáveis analisadas.

Variáveis	Resultado da Urocultura		p value
	Positiva n (%)	Negativa n (%)	
<i>Sexo</i>			0,775
Feminino	339 (68,3)	2615 (67,7)	
Masculino	157 (31,7)	1247 (32,3)	
<i>Faixa etária</i>			< 0,001
0 a 18 anos	31 (6,3)	449 (11,6)	
18 a 35 anos	103 (20,8)	1221 (31,6)	
36 a 59 anos	146 (29,4)	1069 (27,7)	
60 a 100 anos	216 (43,5)	1123 (29,1)	
<i>Procedência da amostra</i>			< 0,001
Ambulatorial	141 (28,4)	1553 (40,2)	
Hospitalar	355 (71,6)	2309 (59,8)	
<i>Tipo de amostra de urina</i>			< 0,001
Jato médio	229 (46,2)	2457 (63,6)	
Cateter	246 (49,6)	1226 (31,7)	
Punção suprapúbica	15 (3)	119 (3,1)	
Não identificado	6 (1,2)	60 (1,6)	

Considerando as amostras de uroculturas positivas, foram detectadas bactérias Gram-negativas em 390 (78,6%) amostras, seguido por bactérias Gram-positivas que foram detectadas em 69 (13,9%), e em 37 (7,5%) uroculturas positivas foram identificadas leveduras.

Escherichia coli foi a principal bactéria causadora das infecções urinárias, sendo identificada em 262 (52,8%) amostras. *Klebsiella* spp. foi isolada em 70 (14,1%) amostras, seguido por *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* e *Enterobacter cloacae*, que foram isoladas em 22 (4,4%), 21 (4,2%) e 8 (1,6%) uroculturas, respectivamente. Em relação às bactérias Gram-positivas, *Enterococcus faecalis* foi identificada em 45 (9,1%) uroculturas positivas, seguido por *Staphylococcus saprophyticus* (n=15; 3,0%), *S. aureus* (n=6; 1,2%) e *E. faecium* (n=3; 0,6%). A Tabela 2 demonstra os microrganismos isolados nas uroculturas de acordo com a faixa etária.

Tabela 2. Prevalência dos microrganismos isolados em uroculturas de acordo com a faixa etária.

Microrganismo isolado	Faixa etária (anos)								Total	
	0 a 17		18 a 35		36 a 59		60 a 100		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%		
<i>Escherichia coli</i>	12	38,7	68	66	86	58,9	96	44,4	262	52,8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11	35,5	8	7,8	14	9,6	28	13	61	12,3
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	9,7	5	4,9	9	6,2	28	13	45	9,1
<i>Candida</i> spp.	-	-	2	1,9	11	7,5	24	11,1	37	7,5
<i>P. aeruginosa</i>	-	-	3	2,9	6	4,1	13	6	22	4,4
<i>Proteus mirabilis</i>	-	-	3	2,9	8	5,5	10	4,6	21	4,2
<i>S. saprophyticus</i>	1	3,2	11	10,7	3	2,1	-	-	15	3
<i>Klebsiella</i> spp.	1	3,2	1	1	3	2,1	4	1,9	9	1,8
<i>Enterobacter cloacae</i>	-	-	1	1	2	1,4	5	2,3	8	1,6
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	1	1	2	1,4	3	1,4	6	1,2
<i>Enterococcus faecium</i>	2	6,5	-	-	-	-	1	0,5	3	0,6
<i>Citrobacter</i> spp.	-	-	-	-	-	-	3	1,4	3	0,6
<i>Acinetobacter baumannii</i>	-	-	-	-	2	1,4	-	-	2	0,4
<i>Morganella morganii</i>	1	3,2	-	-	-	-	-	-	1	0,2
<i>Serratia marcescens</i>	-	-	-	-	-	-	1	0,5	1	0,2

Quando avaliamos os agentes etiológicos causadores de ITU de acordo com o tipo de amostra de urina, *E. coli* foi o microrganismo mais prevalente (78,9%) naquelas coletadas por jato médio, enquanto nas amostras coletadas por punção suprapúbica, *K. pneumoniae* foi isolado em 53,8% dos casos ($p=0,002$).

Em relação ao perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos avaliados, a resistência bacteriana para a ceftazidima (CAZ) foi detectada em 16,8% ($n=41$) dos isolados de *E. coli*, 22,7% ($n=5$) dos isolados de *P. aeruginosa* e em 50% ($n=29$) e 75% ($n=6$) dos isolados de *K. pneumoniae* e *E. cloacae*, respectivamente. Para a ceftriaxona (CRO), foi observada resistência em 18,7% ($n=48$) das *E. coli*, em 47,5% ($n=29$) de *K. pneumoniae* e em 75% ($n=6$) dos *E. cloacae*. Para cefepime (CPM) e nitrofurantoína (NIT), as taxas de resistência detectadas foram de 45,9% ($n=28$) e 39,3% ($n=24$) para os isolados de *K. pneumoniae*, respectivamente. *P.*

mirabilis demonstrou resistência à NIT em 85,7% (n=18) dos isolados, enquanto 4,7% (n=12) dos isolados de *E. coli* demonstraram resistência a este antimicrobiano. Adicionalmente, a taxa de resistência dos isolados de *E. coli* para CPM foi de 17,6% (n=45).

A prevalência de bactérias produtoras de ESBL (*extended spectrum beta-lactamases*) identificada foi de 20,8% (n=81) dentre as bactérias Gram-negativas. Destas, 46 (56,8%) eram *E. coli*, 25 (30,9%) eram *K. pneumoniae*, seis (7,4%) eram *Proteus mirabilis*, três (3,7%) *K. oxytoca* e uma (1,2%) era *Citrobacter freundii*. A maioria das ESBLs-positivas foi identificada entre pacientes idosos (51,9%) e de origem hospitalar (80,9%) ($p < 0,001$).

Todos os isolados ESBL-positivos que foram testados para ertapenem (ERT), imipenem (IPM) e meropenem (MER), antimicrobianos da classe dos carbapenêmicos, se mostraram sensíveis. Por outro lado, 84,6% (n=44) das cepas ESBLs-positivas foram resistentes à ciprofloxacina (CIP), 83,9% (n=47) foram resistentes à sulfametoxazol-trimetoprim (SUT), 77,2% (n=61) eram resistentes à norfloxacina (NOR), 41% (n=32) demonstrou resistência à NIT, 43,1% (n=31) à gentamicina (GEN) e 21,4% (n=3) foi resistente para à polimixina (POL); enquanto 4,9% (n=4) demonstraram susceptibilidade reduzida à amicacina (AMI). Como esperado pelo perfil ESBL, 100% das cepas se mostraram resistentes às cefalosporinas de 1ª e 3ª gerações testadas, e mais de 96% foram resistentes às penicilinas (ampicilina-sulbactam) e macrolídeos (azitromicina). A Tabela 3 apresenta o perfil da resistência antimicrobiana de isolados ESBL-positivos e ESBL-negativos de *E. coli* e *K. pneumoniae*. Para todos os antimicrobianos testados, com exceção dos carbapenêmicos, a susceptibilidade foi consideravelmente reduzida nos isolados ESBL-positivos.

O perfil KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) foi identificado em três (4,9%) isolados de *K. pneumoniae* de uroculturas positivas de pacientes com 80 anos ou mais. Estes isolados foram sensíveis apenas para a amicacina, gentamicina e polimixina.

Quando avaliamos as bactérias Gram-positivas, *Enterococcus faecalis* foi a terceira espécie mais isolada nas uroculturas de ambos os sexos, sendo consideravelmente mais prevalente (n=24;15,3%) no sexo masculino quando comparado ao sexo feminino (n=21; 6,2%) ($p<0,001$). Por outro lado, *S. saprophyticus* foi isolado apenas em indivíduos do sexo feminino, especialmente entre a faixa etária de 18 a 59 anos (n=14; 93,3%) ($p<0,05$).

Tabela 3: Perfil de resistência de isolados de *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* com perfil ESBL-positivo e não-ESBL.

Antibiótico	<i>Escherichia coli</i>			<i>Klebsiella pneumoniae</i>		
	ESBL+	Não-ESBL	<i>p value</i>	ESBL+	Não-ESBL	<i>p value</i>
Amicacina	2,2%	0	0,009	8%	0	0,098
Azitromicina	96,9%	0,7%	<0,001	100%	0	<0,001
Ampicilina-Sulbactam	94,1%	29,3%	<0,001	100%	6,7%	<0,001
Cefalotina	100%	58,5%	<0,001	100%	18,8%	<0,001
Ceftazidima	100%	0	<0,001	100%	3,3%	<0,001
Ceftriaxona	100%	1,4%	<0,001	100%	3%	<0,001
Cefepima	100%	0	<0,001	100%	0	<0,001
Ciprofloxacina	93,3%	28,8%	<0,001	62,5%	13,3%	0,001
Ertapenem	0	0	N/A	0	0	N/A
Gentamicina	34,1%	6,6%	<0,001	47,6%	3,2%	<0,001
Imipenem	0	0	N/A	0	0	N/A
Meropenem	0	0	N/A	0	0	N/A
Nitrofurantoína	14%	2,8%	0,006	68%	12,1%	<0,001
Norfloxacina	86,4%	30,5%	<0,001	52%	12,1%	0,001
Piperacilina-Tazobactam	*	0	N/A	*	0	N/A
Polimixina B	0	*	N/A	0	*	N/A
Sulfametoxazol-Trimetoprim	88,6%	40,9%	<0,001	76,5%	17,2%	<0,001

*Antibiótico não testado.

Em relação ao perfil de susceptibilidade antimicrobiana dos Gram-positivos, 16 (34,8%) *Enterococcus* spp. foram resistentes à GEN, sendo que *E. faecalis* demonstrou resistência à AMP em três (7,9%) dos 38 isolados, enquanto todos os três isolados de *E. faecium* apresentaram resistência a este antibiótico ($p<0,001$). O perfil *Enterococcus* resistente à vancomicina (VRE) foi observada em apenas um (2,1%) dos *Enterococcus*, que também apresentou resistência à

ampicilina, levofloxacina, gentamicina e teicoplanina. *Staphylococcus aureus* apresentou resistência à NIT em um (33,3%) dos três isolados identificados.

De modo geral, como evidenciado na Tabela 4, o antimicrobiano com maior taxa de resistência foi a cefalotina, com o qual 64,9% das bactérias Gram-negativas se mostraram resistentes. Os carbapenêmicos foram a classe de antibiótico com menor taxa de resistência, visto que menos de 7% dos bacilos apresentaram resistência a ertapenem (3,2%), meropenem (4,3%) ou imipenem (6,5%). A droga com menor resistência, tanto para as bactérias Gram-positivas como Gram-negativas, foi a amicacina visto que sete cepas de *Enterococcus* foram sensíveis a este aminoglicosídeo e apenas 1,6% dos isolados Gram-negativos apresentou um perfil de susceptibilidade reduzida (Tabelas 4 e 5).

Tabela 4: Perfil de susceptibilidade antimicrobiana dos uropatógenos Gram-negativos.

Antibiótico	Total	Sensível		Intermediário		Resistente	
		n	%	n	%	n	%
Amicacina	389	383	98,5	1	0,3	5	1,3
Azitromicina	263	195	74,1	2	0,8	66	25,1
Ampicilina-Sulbactam	256	138	53,9	4	1,6	114	44,5
Cefalotina	239	82	34,3	2	0,8	155	64,9
Ceftazidima	365	273	74,8	1	0,3	91	24,9
Ceftriaxona	364	266	73,1	-	-	98	26,9
Cefepima	380	288	75,8	-	-	92	24,2
Ciprofloxacina	281	179	63,7	2	0,7	100	35,6
Ertapenem	93	90	96,8	-	-	3	3,2
Gentamicina	357	303	84,9	1	0,3	53	14,8
Imipenem	108	101	93,5	-	-	7	6,5
Levofloxacina	11	10	90,9	-	-	1	9,1
Meropenem	116	111	95,7	-	-	5	4,3
Nitrofurantoína	362	297	82	2	0,6	63	17,4
Norfloxacina	374	232	62	1	0,3	141	37,7
Piperacilina-Tazobactam	34	27	79,4	-	-	7	20,6
Polimixina B	41	38	92,7	-	-	3	7,3
Sulfametoxazol-Trimetoprim	298	160	53,7	-	-	138	46,3

Tabela 5: Perfil de susceptibilidade antimicrobiana dos uropatógenos Gram-positivos.

Antibiótico	Total	Sensível		Intermediário		Resistente	
		n	%	n	%	n	%
Amicacina	7	7	100	-	-	-	-
Ampicilina	41	35	85,4	-	-	6	14,6
Ciprofloxacina	29	21	72,4	-	-	8	27,6
Clindamicina	20	12	60	-	-	8	40
Cloranfenicol	37	29	78,4	-	-	8	21,6
Gentamicina	64	48	75	-	-	16	25
Levofloxacina	25	15	60	2	8,0	8	32
Linezolida	18	17	94,4	-	-	1	5,6
Nitrofurantoína	62	61	98,4	-	-	1	1,6
Norfloxacina	45	34	75,6	-	-	11	24,4
Oxacilina	21	19	90,5	-	-	2	9,5
Penicilina	44	20	45,5	-	-	24	54,5
Sulfametoxazol-Trimetoprim	19	13	68,4	-	-	6	31,6
Teicoplanina	66	62	93,9	-	-	4	6,1
Vancomicina	68	66	97,1	-	-	2	2,9

A penicilina foi o antibiótico com maior taxa de resistência entre as bactérias Gram-positivas, com 54,5%, seguido por levofloxacina, com 40% dos isolados com susceptibilidade reduzida, e clindamicina, que apresentou um perfil resistente em 40% das cepas testadas de *Staphylococcus* (Tabela 5). O antibiótico menos resistente entre as quatro espécies de cocos foi a nitrofurantoína, visto que apenas um isolado de *S. aureus* apresentou resistência.

As leveduras foram responsáveis por 37 (7,5%) das uroculturas positivas, sendo *Candida albicans* a espécie mais prevalente (n=21; 56,8%), seguida por *Candida tropicalis* (n=10; 27,0%) e *Candida parapsilosis* (n=2; 5,4%). Ainda, foi identificado um isolado das espécies *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. famata* e *C. lusitaniae*. Todas as amostras com crescimento de *Candida* foram solicitadas a nível hospitalar ($p < 0,001$), sendo que 34 (91,9%) delas foram coletadas por cateter e apenas um isolado (2,7%) foi obtido por jato médio.

DISCUSSÃO

As ITUs podem ser causadas por uma variedade de bactérias e fungos, entretanto os patógenos mais comumente isolados são *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* e *Proteus mirabilis*¹⁵⁻¹⁷. O risco de ITUs aumenta com a internação do paciente em unidades de terapia intensiva (UTI), onde as taxas de incidência variam entre 15,5% e 37,6% em países de baixa e média renda, como o Brasil⁶. No presente estudo, a prevalência de uroculturas positivas foi consideravelmente mais elevada no sexo feminino (68,3%) em comparação ao masculino (31,7%) e os agentes mais prevalentes, especialmente em amostras hospitalares, foram *Escherichia coli* (52,8%), *Klebsiella pneumoniae* (12,3%), *Enterococcus faecalis* (9,1%) e *Candida* sp. (7,5%).

Tem sido demonstrado que a maior prevalência de uropatógenos é observada em mulheres, variando de 55 a 93% dos casos, em virtude dos aspectos anatômicos e fisiológicos femininos^{7,8,10,18}. A maioria dos nossos casos de uroculturas positivas foi detectada no sexo feminino e ainda, 43,5% dos pacientes com a presença de uropatógenos pertenciam a faixa etária de 60 anos ou mais.

Um estudo realizado no Amapá com bactérias isoladas de uroculturas de pacientes internados identificou *E. coli* como agente etiológico em 50,4% das infecções urinárias¹⁰, enquanto na cidade de Ribeirão Preto, em São Paulo, *E. coli* foi identificada em 31,1% das uroculturas positivas de pacientes das enfermarias em um hospital terciário¹⁹. Nossos dados demonstram que a prevalência de *E. coli* foi de 46,2% em pacientes hospitalizados e 69,6% nos pacientes ambulatoriais, corroborando com outros estudos que demonstraram taxas superiores a 70% para ITUs comunitárias^{8,18}. Adicionalmente, *E. coli* é a espécie mais frequente no trato urinário, independentemente do sexo ou idade do paciente. Todavia, no atual trabalho, encontramos *E. coli* com maior frequência nos pacientes em idade mais avançada, demonstrado anteriormente^{7,18}.

Quando avaliamos o agente causador da ITU de acordo com a origem da amostra, *Klebsiella pneumoniae* foi isolado em 14,1% das amostras hospitalares. Dados similares foram reportados recentemente por Almeida et al. (2023)⁶, onde 12,1% dos casos de ITU hospitalar foram causados por este mesmo agente. Adicionalmente, *K. pneumoniae* correspondeu ao principal patógeno causador das ITUs hospitalares na cidade de São Paulo, sendo responsável por 37,7% dos casos¹⁹.

Em relação às bactérias Gram-positivas identificadas, observou-se que mais de 90% dos *Staphylococcus* foram isolados em indivíduos do sexo feminino, por contribuição das cepas de *S. saprophyticus*, as quais foram todas identificadas em urinas de mulheres, dados esses similares aos evidenciado por Negri et al. (2024)⁷. A maioria dos *Staphylococcus* foram isolados em paciente adultos (80,9%), enquanto 60,4% dos *Enterococcus* esteve mais prevalente entre os idosos. As maiores prevalências de resistência entre os *Enterococcus* foram para os antibióticos ciprofloxacina (n=6; 35,3%), levofloxacina (n=8/ 34,8%) e norfloxacina (n=8; 28,6%). O presente trabalho também demonstrou importante resistência dos *Enterococcus* spp. à gentamicina (n=16; 34,8%) e ampicilina (n=6; 14,6%), porém esses dados não foram observados por outros autores⁷.

A prevalência de uroculturas positivas para leveduras do gênero *Candida* foi de 7,5%, sendo estas, exclusivamente identificadas em pacientes hospitalizados e a maioria em uso de cateter uretral (91,9%). Recentemente, um estudo realizado na cidade de Uberlândia-MG demonstrou prevalência consideravelmente maior (30,7%) de candidúria nos pacientes avaliados⁶. Em outro trabalho, a ocorrência de candidúria em uma população de pacientes cronicamente cateterizados com lesão medular foi de 17%²¹. As ITUs por *C. albicans* são comumente associadas ao uso de cateteres. Neste sentido, Padawer et al. (2015)²² avaliaram a urina de 1.408 pacientes após 48 horas da inserção do cateter e detectaram a presença de candidúria em 146 (10,3%) deles, sendo *C. albicans* a espécie mais prevalente.

As taxas de resistência bacteriana encontradas foram similares entre os pacientes hospitalizados e ambulatoriais para a maioria dos antibióticos testados. Entretanto, para ceftriaxona e cefepime, os pacientes hospitalizados apresentaram

cerca de duas vezes mais resistência em relação aos ambulatoriais. Um estudo realizado em Londrina, no Paraná demonstrou que os isolados de *E. coli* apresentaram altas taxas de resistência para os antibióticos cefalotina (48%) e sulfametoxazol-trimetoprim (28,8%)¹⁸. Taxas ainda mais elevadas foram observadas no presente trabalho, com 64,3% e 47,4% das amostras de *E. coli* resistentes a cefalotina e sulfametoxazol-trimetoprim, respectivamente. Por outro lado, Tano et al (2022)¹⁸ demonstraram baixa frequência de resistência para amicacina, carbapenêmicos e nitrofurantoína, com taxas inferiores a 4%, assim como o atual estudo. Adicionalmente, nossos resultados estão bem similares ao estudo realizado em São Paulo⁷, com destaque para ampicilina-sulbactam onde mais de 40% das cepas foram resistentes, além de norfloxacin e ciprofloxacina com cerca de 35% de resistência para as bactérias Gram-negativas.

Historicamente, as drogas mais usadas para tratamento das ITUs pertencem a classe das fluoquinolonas, contudo estas não têm sido a droga de escolha na terapêutica de cistite devido ao crescente aumento de bactérias resistente a antibióticos desta classe (ciprofloxacina, levofloxacina e norfloxacin)²⁵. Nossos dados corroboram com este fato, visto que 34,8% e 36,3% das bactérias apresentaram resistência à ciprofloxacina e norfloxacin, respectivamente. Atualmente, a recomendação para antibioticoterapia de casos de cistite inclui o uso de fosfomicina e nitrofurantoína, mas para pielonefrite persiste a indicação de fluoquinolonas como ciprofloxacina, além de cefalosporinas de 3ª geração nos casos de pielonefrite complicada²⁶.

A nitrofurantoína ainda parece uma boa antibioticoterapia de escolha, visto que 82% das bactérias Gram-negativas e 98,4% das Gram-positivas se mostraram sensíveis a este medicamento, entretanto, essa taxa foi menor para as Gram-negativas. Portanto, a nitrofurantoína foi a droga menos resistente entre as recomendadas pelos guidelines²³, uma vez que as taxas de sensibilidade para ceftriaxona e ceftazidima foram de 73,1% e 74,8%, respectivamente. Não foi possível determinar o perfil de resistência para fosfomicina, pois este antibiótico não se encontrava disponível para testagem no laboratório durante o estudo.

Neste trabalho identificou-se que 17,5% das *E. coli* e 41% das *K. pneumoniae* foram produtoras de ESBL, com maiores frequências em ambiente hospitalar. As cepas ESBL-positivas apresentaram uma alta taxa de resistência a ciprofloxacina (84,6%) em comparação com as ESBL-negativas (24,1%), perfil este também observado por Araújo et al. (2023)²⁵, que identificaram resistência às fluoroquinolonas em 83% de cepas ESBL-positivas circulantes no Brasil entre 2019 e 2022, enquanto as ESBL-negativas atingiram cerca de 30% de resistência. Em um outro estudo, realizado no nordeste do Brasil, foram avaliadas uroculturas de pacientes atendidos em laboratório particular, no qual foram detectadas altas taxas de resistência antimicrobiana por enterobactérias ESBL-positivas, quando comparado às ESBL-negativas, para as cefalosporinas, penicilinas, sulfonamidas e fluoroquinolonas, com taxas de resistência chegando a 96,6%, 79,3%, 86,2% e 82,8%, respectivamente²⁶.

As bacteriúrias dos pacientes incluídos neste estudo, especialmente aqueles hospitalizados, foram causadas por bactérias com elevada prevalência de resistência aos antibióticos comumente utilizados para antibioticoterapia. Desta forma, as ITUs em ambiente hospitalar são um desafio para a segurança do paciente. Assim, são necessárias melhores estratégias para a vigilância e prevenção eficaz e sistemática deste problema para uma maior adesão às medidas de controle de infecções e ao uso de antimicrobianos.

CONCLUSÃO

A presença de bacteriúria e candidúria são frequentes na população em geral e que *Escherichia coli* continua sendo o principal agente etiológico. As taxas de resistência antimicrobiana observada são preocupantes, visto que foram superiores a 20% para a maioria dos antibióticos. Neste contexto, os aminoglicosídeos, os carbapenêmicos e a nitrofurantoína ainda parecem ser as melhores escolhas para o tratamento empírico de infecções urinárias na atualidade.

O conhecimento da epidemiologia local de agentes infecciosos, assim como do seu perfil de susceptibilidade antimicrobiana, é relevante para fins de aplicação de políticas públicas que visam definir a mais eficiente antibioticoterapia empírica para pacientes com suspeita de infecções do trato urinário. Adicionalmente, dados como os descritos podem ajudar a minimizar a evolução da doença no indivíduo e diminuir a disseminação da multirresistência microbiana por meio da conscientização da população e de profissionais de saúde.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não existem conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Lima ADP. Perfil de infecções bacterianas do trato urinário e resistência aos antibióticos (Trabalho de conclusão de curso). Uberlândia/MG, Brasil. Universidade Federal de Uberlândia. 2017. Disponível em: <https://repositorio.ufu.br/handle/123456789/20721>.
2. Assis DB, Madalosso G, Melo VL, Yassuda YY. Infecções relacionadas à assistência à saúde. *Boletim Epidemiológico Paulista*. 2023; 20(220). <https://doi.org/10.53393/bepa.2023.v.1.38520>.
3. Forman, B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol*. 2010; 7(12): 653-60.
4. Oliveira MS, Trindade GNC, Machado KLB, Santos MCM, Oliveira EH. Main bacteria found in urine cultures of patients with urinary tract infections (UTI) and their resistance profile to antimicrobials. *Research, Society and Development*. 2021; 10 (7): e5310716161. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i7.16161>.
5. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Ministério da Saúde. Medidas de prevenção de infecção relacionada à assistência à saúde. Brasília (DF): ANVISA. 2017.
6. Almeida VF, Quiliici MCB, Sabino SS, Resende DS, Rossi I, Campos PA, Ribas RM, Gontijo-Filho PP. Appraising epidemiology data and antimicrobial resistance of urinary tract infections in critically ill adult patients: a 7-year retrospective study in a referral Brazilian hospital. *São Paulo Medical Journal*. 2023; 141(6): e20210933. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2021.0933.R1.24022023>.

7. Negri M, Lima BM, Woloszynek RDSBR, Molina RAS, Germano CMR, Melo DG, Souza LC, Avó LRDS. Prevalence and antimicrobial resistance profile of pathogens isolated from patients with urine tract infections admitted to a university hospital in a medium-sized Brazilian city. *Rev Inst Med trop S Paulo*. 2024; 66: e3. <https://doi.org/10.1590/S1678-9946202466003>.
8. Ferreira VM, Rossiter LNV, Aragão NFF, Pinto OA, Santos PM, Cardoso PHA, Cerqueira TB, Fernandino DM, Rocha GM. Infecções comunitárias do trato urinário em Divinópolis, MG: avaliação do perfil de resistência bacteriana e do manejo clínico. *Rev Bras Med Fam Comunidade*. 2017;12(39): 1-13. [https://doi.org/10.5712/rbmfc12\(39\)1553](https://doi.org/10.5712/rbmfc12(39)1553).
9. Miranda EJ, Oliveira GS, Roque FL, Santos SR, Olmos RD, Lotufo PA. Susceptibility to antibiotics in urinary tract infections in a secondary care setting from 2005-2006 and 2010-2011, in São Paulo, Brazil: data from 11,943 urine cultures. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2014; 56(4): 313-324. <https://doi.org/10.1590/S0036-46652014000400009>.
10. Santos MJA dos, Porcy C, Menezes RA de O. Etiologia e perfil de resistência bacteriana em uroculturas de pacientes atendidos em um hospital público de Macapá-Amapá, Brasil. Um estudo transversal. *Diagn. tratamento*. 2019; 24(4): 135-42. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1049377>.
11. Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2010; 74(3): 417-433. <https://doi.org/10.1128/mubr.00016-10>.
12. Campanholo EM, Pereira MS, Filho JRC. Perfil da prevalência de infecções enterocócicas e de resistência bacteriana aos antimicrobianos em infecções urinárias comunitárias. *Mundo Saúde*. 2023; 47. <https://doi.org/10.15343/0104-7809.202347e12412022I>.
13. Tang KWK, Millar BC, Moore JE. Antimicrobial Resistance (AMR). *Br J Biomed Sci*. 2023; 80: 11387. <https://doi.org/10.3389/bjbs.2023.11387>.
14. BrCAST, Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Orientações do EUCAST/BrCAST para a detecção de mecanismos de resistência e resistências específicas de importância clínica e/ou epidemiológica. 2023; 13.
15. Ahmed I, Sajed M, Sultan A, Murtaza I, Yousaf S, Maqsood B, Vanhara P, Anees M. The erratic antibiotic susceptibility patterns of bacterial pathogens causing urinary tract infections. *EXCLI J*. 2015; 14: 916-25.

16. de Souza da-Silva AP, de Sousa VS, Martins N, et al. Escherichia coli sequence type 73 as a cause of community acquired urinary tract infection in men and women in Rio de Janeiro, Brazil. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2017; 88(1): 69-74. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2017.01.024>.
17. Neugent ML, Hulyalkar NV, Nguyen VH, Zimmern PE, De Nisco NJ. Advances in Understanding the Human Urinary Microbiome and Its Potential Role in Urinary Tract Infection. *mBio.* 2020; 11(2): e00218-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.00218-20>.
18. Tano ZN, Kobayashi RK, Candido EP, Dias JB, Perugini LF, Vespero EC, Pavanelli WR. Susceptibility to first choice antimicrobial treatment for urinary tract infections to Escherichia coli isolates from women urine samples in community South Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2022 ;26(3) :102366. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2022.102366>.
19. Natel MS, Bollela VR, Gambero Gaspar G. Caracterização das infecções do trato urinário relacionadas à assistência médica no Hospital de Ribeirão Preto - SP. *Medicina (Ribeirão Preto).* 2022; 55(2): e-180739. <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.rmrp.2022.180739>.
20. Flores-Mireles A, Hreha TN, Hunstad DA. Pathophysiology, Treatment, and Prevention of Catheter-Associated Urinary Tract Infection. *Top Spinal Cord Inj Rehabil.* 2019; 25(3): 228-240. <https://doi.org/10.1310/sci2503-228>.
21. Goetz LL, Howard M, Cipher D, Revankar SG. Occurrence of candiduria in a population of chronically catheterized patients with spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2010; 48(1) :51-4. <https://doi.org/10.1038/sc.2009.81>.
22. Padawer D, Pastukh N, Nitzan O, Labay K, Aharon I, Brodsky D, Glyatman T, Peretz A. Catheter-associated candiduria: Risk factors, medical interventions, and antifungal susceptibility. *Am J Infect Control.* 2015; 43(7): e19-22. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2015.03.013>.
23. de Rossi P, Cimerman S, Truzzi JC, Cunha CAD, Mattar R, Martino MDV, Hachul M, Andriolo A, Vasconcelos Neto JA, Pereira-Correia JA, Machado AMO, Gales AC. Joint report of SBI (Brazilian Society of Infectious Diseases), FEBRASGO (Brazilian Federation of Gynecology and Obstetrics Associations), SBU (Brazilian Society of Urology) and SBPC/ML (Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine): recommendations for the clinical management of lower urinary tract infections in pregnant and non-pregnant women. *Braz J Infect Dis.* 2020; 24(2): 110-119. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.04.002>.

24. FEBRASGO (Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia). Infecção do trato urinário. São Paulo: FEBRASGO; 2021. (Protocolo FEBRASGO-Ginecologia, n. 49/ Comissão Nacional Especializada em Uroginecologia e Cirurgia Vaginal).
25. Araújo MRB, Sant'Anna LO, Santos NNCD, Seabra LF, Santos LSD. Monitoring fluoroquinolone resistance among ESBL-positive and ESBL-negative *Escherichia coli* strains isolated from urinary tract infections: An alert for empirical treatment. Rev Soc Bras Med Trop. 2023; 56: e0513. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0513-2022>.
26. Rios Neto MA, Rios VM, Corá LF, Fonseca MM, Ferreira-Paim K, Fonseca FM. High rates of antimicrobial resistance of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* isolated from clinical samples in Northeast of Brazil. Infect Dis (Lond). 2018; 50(3): 229-231. <https://doi.org/10.1080/23744235.2017.1381987>.