



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

CAROLINA MADEIRA LOPES ESTEVES CURTO

***Perfil de sensibilidade aos antibióticos na infeção urinária da
comunidade no distrito de Coimbra***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE MEDICINA GERAL E FAMILIAR

Trabalho realizado sob orientação de:
INÊS ROSENDO CARVALHO E SILVA CAETANO
LUIZ MIGUEL DE MENDONÇA SOARES SANTIAGO

ABRIL/2018

Perfil de sensibilidade aos antibióticos na infeção urinária da comunidade no distrito de Coimbra

Autores:

Carolina Madeira Lopes Esteves Curto¹

Inês Rosendo Carvalho e Silva Caetano^{1,2}

Luiz Miguel de Mendonça Soares Santiago^{1,3,4}

Afiliação:

1. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal
2. Unidade de Saúde Familiar Coimbra Centro
3. Unidade de Saúde Familiar Topázio
4. Administração Regional de Saúde do Centro

Endereço de correio eletrónico:

cmlecurto@gmail.com

Sumário

Resumo.....	3
Abstract	5
Introdução.....	7
Material e métodos	10
Resultados	12
Discussão.....	18
Conclusão	24
Agradecimentos.....	25
Referências bibliográficas	26

Resumo

Introdução: As infeções do trato urinário são muito frequentes na comunidade. É essencial conhecer-se a prevalência dos seus agentes etiológicos e a respetiva sensibilidade aos antibióticos, para que se possa instituir uma terapêutica empírica racional. O objetivo deste estudo é determinar a frequência e o perfil de suscetibilidade aos antibióticos dos principais microrganismos implicados em infeções urinárias da comunidade, no distrito de Coimbra.

Material e métodos: Neste estudo observacional e transversal, procedeu-se à análise dos resultados de 7134 uroculturas positivas, realizadas em laboratórios de ambulatório do distrito de Coimbra, entre 1 de setembro de 2016 e 31 de agosto de 2017. A maioria das uroculturas foi considerada positiva quando o crescimento bacteriano foi superior ou igual a 10^5 unidades formadoras de colónias por mililitro e a maior parte (81,5%) foi efetuada através do sistema automatizado VITEK[®] 2, da *bioMérieux*. Procedeu-se a uma análise descritiva e inferencial para determinar a prevalência e a sensibilidade aos antibióticos dos principais agentes etiológicos e averiguar a relação destas com o sexo e com a idade.

Resultados: Das 7134 uroculturas positivas, a maioria (83,4%) foi realizada no sexo feminino e a maior percentagem da amostra (41,0%) pertenceu à população acima dos 75 anos. A *Escherichia coli* foi o microrganismo mais frequente (63,9%), em ambos os sexos e em todas as idades, embora a sua prevalência tenha sido estatisticamente inferior ($p < 0,001$) no sexo masculino e acima dos 75 anos. A sensibilidade da *Escherichia coli* à fosfomicina e à nitrofurantoína foi superior a 95% e a sua sensibilidade à ciprofloxacina e ao cotrimoxazol foi inferior a 80%. O perfil de resistências foi significativamente superior ($p < 0,001$) no sexo masculino e nos mais idosos, relativamente a todos os antibióticos testados.

Discussão e conclusão: A *Escherichia coli* apresentou elevada sensibilidade à fosfomicina e à nitrofurantoína, embora a antibioterapia empírica possa ter maior risco de falhar nas infeções

urinárias de idosos e no sexo masculino, onde as resistências foram mais frequentes e a prevalência de *Escherichia coli* foi menor. Para a otimização da terapêutica empírica de infecções urinárias da comunidade, recomenda-se a monitorização periódica do perfil de sensibilidade aos antibióticos, utilizando preferencialmente metodologias que permitam um conhecimento mais preciso dos padrões de resistência aos antimicrobianos.

Palavras-chave: Infecções do trato urinário; Resistência aos antimicrobianos; Agentes antibacterianos; Infecções adquiridas na comunidade.

Abstract

Background: Urinary tract infections are quite common at the community level. It is crucial to know the prevalence of the causative agents and their antibiotic susceptibility, so that a rational empirical therapy can be established. The aim of this study is to determine the frequency and the pattern of antimicrobial susceptibility of the main bacteria responsible for community-acquired urinary tract infections, in the district of Coimbra.

Methods: In this observational and cross-sectional study, we analysed the results of 7134 positive urine cultures, conducted in outpatient laboratories of the district of Coimbra, between 1 September 2016 and 31 August 2017. The majority of the urine cultures was considered to be positive when bacterial growth was at least 10^5 colony-forming units per millilitre and for the majority of them (81.5%) the laboratories used the automated system VITEK[®] 2, by *bioMérieux*. We used descriptive and inferential statistics to determine the prevalence and antimicrobial susceptibility of the main bacteria and to ascertain whether there were differences associated with sex and age.

Results: Out of the 7134 positive urine cultures, the majority of them (83.4%) belonged to females and the larger portion of the sample (41.0%) was from individuals over 75 years old. *Escherichia coli* was the most frequent strain (63.9%), in both sexes and in all ages, although its prevalence was statistically lower ($p < 0,001$) in males and over 75 years old. The susceptibility of *Escherichia coli* to fosfomycin and nitrofurantoin was higher than 95% and its susceptibility to ciprofloxacin and trimethoprim/sulfamethoxazole was lower than 80%. Antimicrobial resistance patterns were significantly higher ($p < 0,001$) in males and in the elderly, considering all the antibiotics that were tested.

Discussion and conclusion: *Escherichia coli* revealed high susceptibility to fosfomycin and nitrofurantoin, although empirical therapy may be at greater risk of failing in the elderly and in

males, where resistance was higher and the prevalence of *Escherichia coli* was lower. In order to improve empirical therapy of community-acquired urinary tract infections, we recommend periodic surveillance of antimicrobial susceptibility, preferably through methodologies that enable a more precise knowledge of resistance patterns.

Keywords: Urinary tract infections; Drug resistance, microbial; Anti-bacterial agents; Community-acquired infections.

Introdução

Atualmente, a resistência aos antibióticos representa um grave problema à escala mundial, que compromete o tratamento eficaz de muitas doenças e aumenta os custos em saúde.¹⁻³ Vários fatores são implicados na emergência de estirpes resistentes, mas a pressão seletiva exercida pelo uso de antibióticos, particularmente o seu uso massivo e inapropriado, tem sido apontada como um dos que mais contribui para o problema.¹⁻⁴

A resistência aos antibióticos trata-se de um fenómeno crescente ao longo do tempo,⁵⁻⁷ com grandes variações geográficas, entre países e entre regiões de um mesmo país.⁸ Tendencialmente, as resistências são superiores no sul e leste da Europa, onde o consumo de antibióticos também é maior,^{3,4,8} comparativamente ao norte da Europa.^{5,9} Esta tendência verifica-se em Portugal,^{5,9} sendo que é a nível dos cuidados de saúde primários que ocorre o maior consumo destes medicamentos.³

As infeções do trato urinário (ITU) são precisamente um dos motivos mais frequentes de prescrição de antibióticos nos cuidados primários de saúde.¹⁰ Do ponto de vista anatómico, são divididas em ITU altas, nomeadamente pielonefrites, e em ITU baixas, cujo principal exemplo são as cistites. Esta diferenciação é feita habitualmente com base na apresentação clínica.¹¹ As ITU são ainda classificadas como complicadas ou não complicadas, dependendo da existência ou não de fatores que aumentam o risco de falência do tratamento ou de recorrência da infeção.^{11,12} As ITU são geralmente infeções bacterianas e monomicrobianas, sendo que os seus principais agentes etiológicos são gram-negativos provenientes do cólon, que colonizam a região urogenital.^{8,11} A *Escherichia coli* (*E. coli*) é a responsável pela maioria dos casos, em todos os tipos de ITU,^{5,6,11,13,14} embora a sua prevalência seja superior em ITU não complicadas.¹⁵ Outros microrganismos menos comuns incluem a *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), o *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) e o *Staphylococcus saprophyticus* (*S. saprophyticus*).^{7,11,13,15} Mais raramente, as infeções são causadas por agentes como o

Enterococcus faecalis (*E. faecalis*) e a *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), principalmente implicados em ITU complicadas.^{11,15}

A maioria das ITU ocorre na comunidade e a maioria são cistites não complicadas.⁸ Ainda que estas cistites tenham habitualmente um quadro clínico ligeiro, com baixo risco de complicações,⁸ está indicada a antibioterapia, por se associar a maior sucesso clínico e microbiológico, quando comparada com placebo.¹⁶ As recomendações terapêuticas nas ITU, e em particular nas ITU não complicadas, preveem que esta antibioterapia seja empírica, o que exige que se conheça a prevalência dos principais agentes etiológicos, os padrões de resistência locais aos antibióticos e a sua evolução ao longo do tempo.^{8,17,18}

Nos últimos anos, Portugal tem apresentado elevadas percentagens de resistência da *E. coli* às quinolonas e ao cotrimoxazol,^{4,9,13,14,17} o que provavelmente se deve ao elevado consumo destes antibióticos ao longo das últimas décadas.^{7,17} Já a fosfomicina e a nitrofurantoína, antibióticos recomendados como primeira linha no tratamento de cistites não complicadas, têm revelado um elevado perfil de sensibilidade por parte da *E. coli*.^{7,13}

Existem poucas perspetivas de desenvolvimento de novas classes de antibióticos a curto prazo, pelo que é fundamental preservar a eficácia dos antibióticos disponíveis no arsenal terapêutico atual.^{1,2} A principal abordagem passa pelo uso racional da antibioterapia, que consiste em evitar a utilização desnecessária de antibióticos e em escolher adequadamente os princípios ativos e a posologia do tratamento.^{4,19} Contudo, este uso racional está dependente de uma boa vigilância epidemiológica, que permita o conhecimento dos padrões locais de resistência aos antibióticos ao longo do tempo.²

No caso das ITU, a monitorização periódica do perfil de sensibilidade aos antibióticos permitirá adequar as recomendações terapêuticas gerais à realidade local e, assim, otimizar o tratamento empírico. No entanto, em Portugal verifica-se uma escassez de estudos recentes na

região centro, nomeadamente no distrito de Coimbra, no âmbito da resistência aos antibióticos nas ITU da comunidade.

O objetivo deste estudo é então avaliar a prevalência e o perfil de sensibilidade aos antibióticos dos principais agentes etiológicos implicados nas ITU da comunidade, no distrito de Coimbra.

Material e métodos

Este estudo, observacional e transversal, teve por base a análise dos resultados das uroculturas positivas de cinco laboratórios de ambulatório do distrito de Coimbra, realizadas no período entre 1 de setembro de 2016 e 31 de agosto de 2017.

A amostra compreendia 7134 uroculturas positivas, definidas por um crescimento bacteriano superior ou igual a 10^5 unidades formadoras de colónias por mililitro (UFC/mL). Em alguns laboratórios também foi realizado o teste de sensibilidade aos antibióticos (TSA) perante contagens mais baixas, nomeadamente 10^4 UFC/mL ou 10^3 UFC/mL, com a precaução de o resultado ser valorizado de acordo com a situação clínica.

Relativamente aos métodos de identificação das estirpes bacterianas e de realização do TSA, a maioria dos laboratórios (81,5% das uroculturas) utilizou o sistema automatizado VITEK[®] 2, da *bioMérieux*. Apenas um laboratório (18,5% das uroculturas) recorreu a métodos convencionais de identificação, nomeadamente a meios cromogénicos diferenciais, tendo usado sistemas automatizados apenas para os casos duvidosos. Nestes 18,5% dos casos, o TSA foi realizado pelo método de disco-difusão de *Kirby-Bauer*. Os microrganismos foram classificados como sensíveis, de sensibilidade intermédia ou resistentes a cada um dos antibióticos testados, segundo as normas padronizadas do *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)*.

Para cada urocultura, além dos microrganismos responsáveis e do TSA respetivo, registaram-se ainda os dados relativos à idade e ao sexo dos indivíduos. Não se teve acesso a quaisquer outros dados, nomeadamente à informação clínica que motivou a requisição da análise microbiológica da urina.

Para o tratamento estatístico dos dados, utilizou-se o programa *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)*, versão 23 para MacOS, onde se procedeu a uma análise descritiva e inferencial. Determinou-se a frequência de uroculturas positivas por sexo e por grupo etário

e a prevalência das estirpes bacterianas no total, em cada sexo e em cada grupo de idades. Apenas se selecionaram as estirpes mais frequentes, cada uma responsável por pelo menos 1% das uroculturas positivas, o que correspondeu a 95,3% da amostra.

O perfil de sensibilidade aos antibióticos foi analisado para os cinco microrganismos mais frequentes. Uma vez que a mesma estirpe não foi testada para o mesmo conjunto de antibióticos em todos os laboratórios, apenas se incluíram na análise os antibióticos considerados mais relevantes e testados em pelo menos 60% das amostras de cada uma das cinco estirpes mais frequentes.

Recorreu-se ao teste Qui-quadrado para averiguar a existência de diferenças significativas entre os dois sexos e entre os diferentes grupos etários relativamente à prevalência dos microrganismos e aos perfis de sensibilidade aos antibióticos. O nível de significância estabelecido (p) foi $p < 0,05$.

Resultados

Nesta amostra de 7134 uroculturas positivas, 5951 (83,4%) pertenciam a indivíduos do sexo feminino (Tabela 1).

O parâmetro idade foi registrado em 7128 uroculturas, com uma média de idades de 65,2 anos ($\pm 21,2$). A idade mínima registrada foi de 0 anos e a máxima foi de 105 anos. A maior frequência de uroculturas positivas foi observada no grupo etário acima dos 75 anos, com 41,0% do total, seguida do grupo etário entre os 56 e os 75 anos, com 28,8%. Estes dois grupos perfizeram 69,8% do total da amostra (Tabela 2).

A estirpe bacteriana mais frequentemente identificada foi a *E. coli*, em 63,9% dos casos, seguida da *K. pneumoniae* (10,1%), do *P. mirabilis* (6,4%), do *E. faecalis* (3,3%) e da *P. aeruginosa* (3,0%) (Tabela 1). Estes microrganismos foram responsáveis por 86,7% da amostra.

Verificaram-se diferenças significativas ($p < 0,001$) entre sexos relativamente à distribuição das cinco principais estirpes bacterianas. A *E. coli* foi o agente etiológico mais frequente em ambos os sexos, mas a sua prevalência foi maior no sexo feminino (67,8%) do que no sexo masculino (43,0%). Já a *K. pneumoniae*, o *P. mirabilis*, o *E. faecalis* e a *P. aeruginosa* foram mais prevalentes no sexo masculino (Tabela 1).

Tabela 1 - Prevalência das estirpes bacterianas por sexo e total

Microrganismo	Sexo feminino	Sexo masculino	Total	p
	n=5951 a=83,4%	n=1183 a=16,6%	n=7134	
	n (b)			
<i>Escherichia coli</i>	4037 (67,8%)	519 (43,9%)	4556 (63,9%)	<0,001
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	590 (9,9%)	133 (11,2%)	723 (10,1%)	<0,001
<i>Proteus mirabilis</i>	327 (5,5%)	133 (11,2%)	460 (6,4%)	<0,001
<i>Enterococcus faecalis</i>	176 (3,0%)	59 (5,0%)	235 (3,3%)	<0,001
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	112 (1,9%)	100 (8,5%)	212 (3,0%)	<0,001
<i>Staphylococcus aureus</i>	80 (1,3%)	64 (5,4%)	144 (2,0%)	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	98 (1,6%)	40 (3,4%)	138 (1,9%)	
<i>Streptococcus spp</i>	81 (1,4%)	9 (0,8%)	90 (1,3%)	
<i>Enterobacter spp</i>	70 (1,2%)	14 (1,2%)	84 (1,2%)	
<i>Citrobacter spp</i>	64 (1,1%)	18 (1,5%)	82 (1,1%)	
<i>Morganella morganii</i>	58 (1,0%)	19 (1,6%)	77 (1,1%)	
Outros	258 (4,3%)	75 (6,3%)	333 (4,7%)	

n – Frequência absoluta; a – Frequência relativa de uroculturas positivas em cada sexo; b – Frequência relativa dos microrganismos em cada sexo e total; p – Nível de significância

Também se encontraram diferenças significativas ($p < 0,001$) na distribuição dos principais microrganismos pelos vários grupos etários. Ainda que a *E. coli* tenha sido o microrganismo mais frequente em todos eles, foi mais prevalente entre os 36 e os 55 anos (72,7%) e menos prevalente nos extremos de idades, ou seja, acima dos 75 anos (57,4%) e entre os 0 e os 15 anos (57,9%). Pelo contrário, a maior prevalência de *K. pneumoniae* e de *P. aeruginosa* ocorreu acima dos 75 anos (13,4% e 4,3%, respectivamente) e a maior frequência relativa de *P. mirabilis* ocorreu entre os 0 e os 15 anos (13,1%) (Tabela 2).

Tabela 2 - Prevalência das estirpes bacterianas por grupo etário

	0-15 anos n=107 a=1,5%	16-35 anos n=732 a=10,3%	36-55 anos n=1312 a=18,4%	56-75 anos n=2054 a=28,8%	>75 anos n=2923 a=41,0%	
Microrganismo	n (b)					p
<i>E. coli</i>	62 (57,9%)	460 (62,8%)	954 (72,7%)	1400 (68,2%)	1677 (57,4%)	<0,001
<i>K. pneumoniae</i>	7 (6,5%)	57 (7,8%)	83 (6,3%)	184 (9,0%)	392 (13,4%)	<0,001
<i>P. mirabilis</i>	14 (13,1%)	47 (6,4%)	58 (4,4%)	123 (6,0%)	218 (7,5%)	<0,001
<i>E. faecalis</i>	3 (2,8%)	38 (5,2%)	47 (3,6%)	68 (3,3%)	79 (2,7%)	<0,001
<i>P. aeruginosa</i>	2 (1,9%)	4 (0,5%)	15 (1,1%)	64 (3,1%)	125 (4,3%)	<0,001
<i>S. aureus</i>	0 (0,0%)	25 (3,4%)	29 (2,2%)	34 (1,7%)	56 (1,9%)	
<i>K. oxytoca</i>	3 (2,8%)	7 (1,0%)	10 (0,8%)	30 (1,5%)	88 (3,0%)	
<i>Streptococcus spp</i>	2 (1,9%)	24 (3,4%)	29 (2,2%)	19 (0,9%)	16 (0,5%)	
<i>Enterobacter spp</i>	0 (0,0%)	6 (0,8%)	13 (1,0%)	26 (1,3%)	39 (1,3%)	
<i>Citrobacter spp</i>	2 (1,9%)	6 (0,8%)	19 (1,4%)	23 (1,1%)	32 (1,1%)	
<i>M. morgani</i>	6 (5,6%)	0 (0,0%)	3 (0,2%)	20 (1,0%)	48 (1,6%)	
Outros	6 (5,6%)	58 (7,9%)	52 (4,0%)	63 (3,1%)	153 (5,2%)	

n – Frequência absoluta; a – Frequência relativa de uroculturas positivas em cada grupo etário; b – Frequência relativa dos microrganismos em cada grupo etário; p – Nível de significância

Relativamente ao perfil de sensibilidade aos antibióticos, a *E. coli* foi sensível à fosfomicina em 96,7% dos casos e à nitrofurantoína em 97,9% dos casos. A sensibilidade da *E. coli* à associação amoxicilina/ácido clavulânico foi de 81,0%, à ciprofloxacina foi de 76,2% e ao cotrimoxazol foi de 76,7%. As cefalosporinas testadas, cefuroxima acetil, ceftazidima, cefotaxima e cefepima, apresentaram sensibilidades de 82,2%, 88,4%, 88,7% e 89,0%, respetivamente (Tabela 3).

A maior sensibilidade encontrada para a *K. pneumoniae* foi de 88,9% ao imipenem, sendo a sensibilidade aos restantes agentes testados inferior a 80%. O *P. mirabilis* apresentou uma sensibilidade de 81,5% à amoxicilina/ácido clavulânico, 89,8% à cefuroxima acetil e superior a 90% às restantes cefalosporinas testadas. A sensibilidade do *E. faecalis* à ampicilina foi de 96,8% e à nitrofurantoína foi de 98,7%. A *P. aeruginosa* foi sensível em 84,6% dos casos à amicacina, 84,0% à gentamicina, 81,6% à ceftazidima e 75,0% à cefepima (Tabela 3).

Tabela 3 - Perfil de sensibilidade aos antibióticos das principais estirpes bacterianas (%)

Antibiótico	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Amicacina	NR	NR	NR	NR	84,6
Amox/Ác.Clav	81,0	68,3	81,5	NR	NR
Ampicilina	63,8	0,2	55,7	96,8	NR
Cefepima	89,0	68,1	91,8	NR	75,0
Cefotaxima	88,7	69,6	92,0	NR	NR
Ceftazidima	88,4	66,9	91,0	NR	81,6
Cefuroxima acetil	82,2	66,0	89,8	NR	NR
Ciprofloxacina	76,2	60,3	61,5	NR	66,2
Cotrimoxazol	76,7	69,6	74,3	24,1	NR
Ertapenem	NR	NR	98,4	NR	NR
Fosfomicina	96,7	74,1	72,0	NR	NR
Gentamicina	91,6	78,1	81,4	NR	84,0
Imipenem	NR	88,9	70,0	97,0	81,2
Levofloxacina	NR	NR	NR	77,4	NR
Nitrofurantoína	97,9	50,7	0,3	98,7	NR
Norfloxacina	NR	57,0	NR	NR	NR
Pip/Tazobactam	NR	NR	NR	NR	69,0

NR – Não realizado ou realizado em menos de 60% dos casos; Amox/Ác.Clav – Amoxicilina/Ácido clavulânico; Pip/Tazobactam – Piperacilina/Tazobactam

Observou-se que os perfis de sensibilidade aos antibióticos diferiram significativamente ($p < 0,001$) entre o sexo feminino e o sexo masculino, tendo as resistências sido superiores no segundo grupo. Mais concretamente, no sexo masculino a sensibilidade geral à fosfomicina foi de 83,5% e à gentamicina foi de 80,5%, sendo as restantes sensibilidades inferiores a 80%. No sexo feminino, a sensibilidade geral à fosfomicina foi de 89,9% e à nitrofurantoína foi de 86,1% (Tabela 4). Considerando o caso específico da *E. coli*, o sexo masculino também apresentou resistências estatisticamente superiores ($p < 0,001$), embora em ambos os sexos a suscetibilidade à fosfomicina e à nitrofurantoína tenha sido superior a 90% e em ambos a suscetibilidade à ciprofloxacina e ao cotrimoxazol tenha sido inferior a 80%. (Tabela 4).

Tabela 4 - Perfil de sensibilidade aos antibióticos por sexo (%)

Antibiótico		Sexo feminino	Sexo masculino	<i>p</i>
Amox/Ác.Clav	<i>E. coli</i>	82,6	68,7	<0,001
	Geral	78,3	63,3	<0,001
Cefuroxima acetil	<i>E. coli</i>	83,4	72,3	<0,001
	Geral	79,4	66,6	<0,001
Ciprofloxacina	<i>E. coli</i>	78,9	54,3	<0,001
	Geral	76,2	53,4	<0,001
Cotrimoxazol	<i>E. coli</i>	78,5	62,7	<0,001
	Geral	76,8	64,1	<0,001
Fosfomicina	<i>E. coli</i>	97,0	94,0	<0,001
	Geral	89,9	83,5	<0,001
Gentamicina	<i>E. coli</i>	92,6	84,3	<0,001
	Geral	89,7	80,5	<0,001
Nitrofurantoína	<i>E. coli</i>	98,2	95,7	<0,001
	Geral	86,1	74,5	<0,001

Amox/Ác.Clav – Amoxicilina/Ácido clavulânico

Também se encontraram diferenças significativas ($p < 0,001$) nos perfis de sensibilidade aos antibióticos entre os vários grupos etários. As maiores percentagens de suscetibilidade foram observadas no grupo entre os 16 e os 35 anos, exceto para a nitrofurantoína e para o cotrimoxazol, onde o pico de sensibilidade aos antibióticos ocorreu entre os 36 e os 55 anos. A partir destas faixas etárias, observou-se uma redução das percentagens de sensibilidade com o aumento da idade, sendo as maiores resistências observadas acima dos 75 anos. Mais especificamente, até aos 55 anos todos os antibióticos analisados mostraram percentagens de sensibilidade superiores a 80%, mas acima dos 75 anos isto apenas se verificou para a fosfomicina e para a gentamicina (Tabela 5). Considerando o caso particular da *E. coli*, as resistências também foram estatisticamente superiores em idades mais avançadas, principalmente acima dos 75 anos, embora a fosfomicina e a nitrofurantoína tenham mantido sensibilidades superiores a 90% em todos os grupos etários (Tabela 5).

Tabela 5 - Perfil de sensibilidade aos antibióticos por grupo etário (%)

Antibiótico		0-15 anos	16-35 anos	36-55 anos	56-75 anos	>75 anos	<i>p</i>
Amox/Ác.Clav	<i>E. coli</i>	90,2	89,1	87,7	81,7	74,1	<0,001
	Geral	85,4	87,7	85,4	77,5	68,1	<0,001
Cefuroxima acetil	<i>E. coli</i>	94,1	89,5	90,3	83,7	73,7	<0,001
	Geral	85,7	89,6	88,7	79,5	68,1	<0,001
Ciprofloxacina	<i>E. coli</i>	91,3	93,6	88,9	77,9	63,5	<0,001
	Geral	91,5	93,9	86,8	75,3	60,2	<0,001
Cotrimoxazol	<i>E. coli</i>	82,0	87,4	86,5	77,0	68,0	<0,001
	Geral	84,6	85,5	85,9	75,7	66,1	<0,001
Fosfomicina	<i>E. coli</i>	100,0	98,5	98,7	97,4	94,3	<0,001
	Geral	90,6	94,4	94,0	90,8	84,0	<0,001
Gentamicina	<i>E. coli</i>	96,7	96,2	94,9	92,3	87,6	<0,001
	Geral	95,9	96,2	93,4	90,2	82,4	<0,001
Nitrofurantoína	<i>E. coli</i>	100	99,8	99,1	98,1	96,5	<0,001
	Geral	82,6	89,6	91,7	86,5	78,0	<0,001

Amox/Ác.Clav – Amoxicilina/Ácido clavulânico

Discussão

Neste estudo, a maior parte da amostra (83,4%) foi proveniente do sexo feminino, o que está de acordo com vários outros trabalhos.^{6,13,14,20,21} A maior frequência de ITU nas mulheres é explicada pelo menor comprimento da uretra feminina, que facilita a ascensão de enterobactérias, e pela presença de substâncias antibacterianas no fluido prostático masculino.^{11,14}

O facto de a maior frequência de uroculturas positivas (41,0%) ter sido observada nas idades mais avançadas, acima dos 75 anos, é também concordante com outros estudos^{6,13} e é provavelmente justificado pelo envelhecimento da população. Para além disso, o período pós-menopausa, a hipertrofia prostática e outras alterações génito-urinárias e imunitárias poderão relacionar-se com uma maior prevalência de ITU nas populações mais idosas.⁷

A *E. coli* foi o microrganismo mais frequentemente identificado (63,9%), o que provavelmente é justificado pela presença de fatores de virulência mais favoráveis à ascensão e infeção do trato urinário, comparativamente a outros microrganismos.^{7,15} A sua prevalência foi inferior à habitualmente referida na literatura para as cistites não complicadas,^{11,15} embora neste estudo se tenham incluído uroculturas de qualquer tipo de ITU e de nas ITU complicadas a frequência relativa de *E. coli* ser menor.¹⁵ Os principais microrganismos identificados a seguir à *E. coli* também foram semelhantes aos encontrados noutros estudos,^{13,18} à exceção do *S. saprophyticus*, o que, mais uma vez, poderá ser explicado pela grande variabilidade da amostra e por este ser um agente principalmente implicado em cistites não complicadas da mulher jovem.^{11,15}

A prevalência de *E. coli* no sexo feminino (67,8%) foi maior do que no sexo masculino (43,9%), enquanto a prevalência dos outros microrganismos mais frequentes foi superior no segundo grupo. Estas diferenças poderão estar relacionadas com o facto de nos homens as ITU

serem habitualmente complicadas,^{11,12} devido a fatores como obstrução do trato urinário ou instrumentação prévia do mesmo.¹⁵

A menor prevalência de *E. coli* foi observada no grupo etário acima dos 75 anos (57,4%), onde se registou a maior frequência de *K. pneumoniae* (13,4%) e de *P. aeruginosa* (4,3%). Este facto poderá estar associado a uma maior frequência de infeções complicadas em idades mais avançadas, de hospitalizações e residência em instituições de cuidados, potenciando infeções por agentes menos comuns na comunidade.^{6,7} O grupo etário abaixo dos 16 anos foi o segundo com menor prevalência de *E. coli* (57,9%) e foi onde se observou a maior frequência de *P. mirabilis* (13,1%). Esta ocorrência pode ser explicada pelo facto de nas crianças a ocorrência de ITU se relacionar frequentemente com a presença de anomalias congénitas do trato urinário, associadas a infeções complicadas.^{15,20}

Um estudo semelhante realizado entre 2000 e 2009 em Aveiro também detetou diferenças na prevalência dos microrganismos entre os dois sexos, principalmente na prevalência de *E. coli*, mais frequente no sexo feminino, e de *P. aeruginosa*, mais frequente no sexo masculino. Identificou também diferenças entre os grupos etários, semelhantes às aqui detetadas, mas apenas quando os dois sexos foram discriminados.⁶

O perfil de sensibilidade da *E. coli* aos antibióticos parece corroborar as orientações da Direção-Geral da Saúde (DGS) relativamente ao tratamento de cistites não complicadas.¹⁷ A fosfomicina e a nitrofurantoína são recomendadas como primeira linha no tratamento deste tipo de ITU e, neste estudo, as percentagens de sensibilidade da *E. coli* a estes antibióticos foram superiores a 95%. A fosfomicina tem boas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, de tal modo que uma toma única deste fármaco seja capaz de eliminar o agente patogénico, reduzindo o risco de seleção de estirpes multirresistentes.⁷ Relativamente à nitrofurantoína, o seu uso é por vezes visto com alguma apreensão na prática clínica, devido à necessidade de um tratamento prolongado, com várias administrações diárias, e ao receio de possível toxicidade e

menor eficácia perante diminuição da função renal.^{18,22} O facto de não ser muito utilizada poderá justificar a manutenção de um elevado perfil de sensibilidade por parte da *E. coli*.¹⁸ Há que realçar que estes antibióticos não apresentam uma boa penetração parenquimatosa, pelo que não são adequados para o tratamento de pielonefrites ou de infeções urinárias com envolvimento prostático.^{13,20} A maioria dos outros microrganismos analisados apresentaram menores sensibilidades à fosfomicina e à nitrofurantoína, à exceção da sensibilidade do *E. faecalis* à nitrofurantoína (98,7%). No entanto, estes outros microrganismos são pouco implicados em cistites não complicadas.

A sensibilidade da *E. coli* à associação amoxicilina/ácido clavulânico foi de 81,0%, o que está de acordo com o facto de ser apenas recomendada em cistites não complicadas na impossibilidade de serem utilizados os antibióticos anteriormente referidos.¹⁷ No entanto, acima dos 75 anos e no sexo masculino, as resistências da *E. coli* a esta associação foram já superiores a 20%, pelo que o seu uso deverá ser ainda mais limitado nestas populações.

As elevadas taxas de resistência ao cotrimoxazol e às quinolonas em Portugal referidas noutros estudos semelhantes^{13,14} também se observaram aqui, embora o consumo de quinolonas na comunidade tenha vindo diminuir nos últimos anos.⁴ Apesar das elevadas resistências encontradas à ciprofloxacina e ao cotrimoxazol em ambos os sexos, nos grupos etários até aos 55 anos essa asserção não se verificou, pelo que fatores relacionados com a idade e com a maior frequência de hospitalizações poderão estar na origem das maiores resistências a estes antibióticos.²³

As diferenças encontradas nos perfis de sensibilidade aos antibióticos entre os grupos etários e entre os dois sexos justificam uma maior precaução na terapêutica de ITU em idosos e no sexo masculino, populações onde as resistências foram maiores. Se considerarmos apenas a *E. coli*, apesar das diferenças observadas, as sensibilidades à fosfomicina e à nitrofurantoína mantiveram-se superiores a 90% em ambos os sexos e em todos os grupos etários. No entanto,

é também de realçar que a prevalência de *E. coli* foi significativamente inferior no sexo masculino e acima dos 75 anos. Ainda que o sexo masculino tenha correspondido a uma pequena parte da amostra, o grupo etário acima dos 75 anos foi o que registou a maior frequência absoluta de uroculturas positivas, o que torna essencial uma visão geral dos perfis de sensibilidade aos antibióticos, e não apenas a visão da *E. coli*. De facto, olhando para as percentagens gerais de sensibilidade por sexo e por grupo etário, acima dos 75 anos e no sexo masculino estas apenas foram superiores a 80% para a fosfomicina e para a gentamicina. Este último antibiótico não é muito utilizado no tratamento de ITU da comunidade, estando apenas indicado no tratamento de certos casos de pielonefrite.¹⁷

As maiores resistências nos mais idosos poderão estar relacionadas com o aumento das hospitalizações e com o domicílio em instituições de cuidados, ambientes onde as resistências parecem ser maiores do que na comunidade.^{6,24} O trabalho já mencionado, realizado na região de Aveiro, também detetou maiores resistências com o aumento da idade e no sexo masculino.⁶

O presente estudo apresenta algumas limitações óbvias, sendo a primeira o facto de se basear apenas no resultado de uroculturas, no sexo e na idade, sem ter em conta o tipo de ITU. De facto, as ITU mais comuns são as cistites não complicadas e a sua maioria ocorre na comunidade, pelo que é de grande utilidade o conhecimento da epidemiologia e dos padrões de resistência aos antibióticos dos seus principais agentes etiológicos. No entanto, a análise bacteriológica da urina não é habitualmente obrigatória para o diagnóstico e tratamento de cistites não complicadas, sendo muitas vezes suficientes as características clínicas e a realização do teste à urina com tira reagente.^{10,12} Por um lado, isto implica que se verifique uma escassez de informação relativamente à epidemiologia e à sensibilidade aos antibióticos das ITU da comunidade.^{12,25} Por outro lado, torna admissível que os resultados deste estudo e de outros semelhantes sobrestimem os padrões de resistência locais, devido a um desequilíbrio da amostra, que provavelmente inclui uroculturas de muitos doentes com ITU altas ou complicadas

e de doentes idosos institucionalizados e um número de cistites não complicadas inferior ao real.^{10,11} Esta situação poderá também enviesar a prevalência de ITU na comunidade, sendo que não podemos concluir que estas sejam mais frequentes em idosos apenas baseado no facto de nesta população a percentagem da amostra ter sido maior.

Um estudo português de 2014, realizado na região do Pinhal Litoral e baseado também apenas em uroculturas positivas, encontrou resistências semelhantes às observadas neste trabalho.¹³ No entanto, um estudo multinacional que só incluiu uroculturas de mulheres com cistites não complicadas revelou resistências mais baixas em Portugal do que as encontradas aqui.⁵ Há que realçar que este último estudo tem já alguns anos, o que também torna difícil a comparação.

Outra limitação deste trabalho prende-se com o facto de a definição de urocultura positiva ser variável na literatura, sendo-o também entre diferentes laboratórios. Classicamente, a definição de ITU baseava-se num crescimento bacteriano superior ou igual a 10^5 UFC/mL.¹¹ No entanto, este limiar estaria associado a um grande número de resultados falsos negativos, pelo que se têm considerado valores mais baixos, dependendo do método de colheita e da apresentação clínica.^{8,11} Porém, os laboratórios que procedem à análise da urina nem sempre têm acesso a esses dados e estes valores não estão padronizados entre todos os laboratórios, o que poderá levar a diferenças nos resultados.

Uma outra dificuldade detetada ao longo deste estudo relaciona-se com a ausência de padronização nos métodos de identificação das estirpes bacterianas e de realização do TSA. Mesmo os laboratórios que utilizaram o mesmo método, nem sempre testaram os mesmos antibióticos, o que poderá dificultar a interpretação dos resultados e a sua comparação.²⁷ Para além disso, os antibióticos incluídos no TSA nem sempre foram os mais úteis para a prática clínica, na medida em que se testaram vários antibióticos não contemplados nas orientações clínicas de tratamento e não foram testados antibióticos cujo perfil de sensibilidade seria útil de

conhecer. Um exemplo desta situação é o ceftriaxone, uma cefalosporina de terceira geração recomendada pela DGS no tratamento de pielonefrites ligeiras a moderadas,¹⁷ mas que foi testada apenas numa minoria dos casos, razão pela qual não foi incluída nos resultados.

Apesar destas limitações metodológicas, principalmente a ausência de informação clínica, acredita-se que os dados encontrados neste estudo poderão ser úteis à orientação da terapêutica empírica de ITU da comunidade no distrito de Coimbra e à sensibilização dos clínicos para a necessidade de uma prescrição racional da antibioterapia. Esta noção é particularmente relevante em determinadas populações, nomeadamente nos idosos e nos indivíduos do sexo masculino, onde a antibioterapia empírica tem maior probabilidade de falhar. Este estudo adquire também relevância pelo facto de se verificar uma escassez de informação relativamente a este tema na região de Coimbra.

Um ponto forte deste trabalho é o facto de ter salientado as limitações inerentes à falta de padronização dos métodos de análise bacteriológica da urina e de realização do TSA. Esta é uma questão pouco abordada noutros estudos e que poderá ajudar a reconhecer a necessidade de se uniformizarem os métodos e de serem testados conjuntos de antibióticos mais relevantes para determinada situação clínica.

No futuro, será importante manter a vigilância epidemiológica e acompanhar a evolução temporal do padrão de resistências aos antibióticos no distrito de Coimbra. Salienta-se a relevância do uso preferencial de métodos de monitorização mais precisos, que tenham em conta o tipo de ITU e outros possíveis fatores de risco para resistência aos antibióticos, como a antibioterapia prévia, a hospitalização recente ou a presença de ITU recorrentes.^{23,25,27}

Conclusão

Neste estudo, as menores percentagens de resistência da *E. coli* ocorreram para a fosfomicina e para a nitrofurantoína, agentes recomendados como primeira linha no tratamento de cistites não complicadas, que são as ITU mais frequentes na comunidade. A associação amoxicilina/ácido clavulânico parece ser uma alternativa menos vantajosa para o tratamento desta entidade. A ciprofloxacina e o cotrimoxazol mantêm elevadas resistências por parte da *E. coli*, embora nos grupos etários mais jovens tal não se tenha verificado.

A prevalência de *E. coli* e a sensibilidade aos antibióticos foram menores em idades mais avançadas e também no sexo masculino ($p < 0,001$), populações onde a antibioterapia empírica terá maior risco de falhar e onde a abordagem das infeções urinárias deverá ser mais cautelosa.

As resistências aos antibióticos são uma ameaça ao progresso conseguido na medicina nas últimas décadas e a monitorização periódica dos padrões locais de sensibilidade aos antibióticos é uma medida fundamental na abordagem a este problema. No entanto, reforça-se a importância de que sejam seguidas metodologias cada vez mais adequadas, para que o conhecimento do padrão de resistências seja o mais preciso possível.

Agradecimentos

Agradeço à Prof.^a Dr.^a. Inês Rosendo Carvalho e Silva Caetano e ao Prof. Dr. Luiz Miguel de Mendonça Soares Santiago, por toda a disponibilidade e apoio na realização deste trabalho.

Agradeço aos laboratórios de análises clínicas de Coimbra que colaboraram neste estudo e aos seus respetivos diretores técnicos, nomeadamente ao laboratório Uália e ao Dr. João Pego; ao laboratório Beatriz Godinho, à Dr.^a. Maria Beatriz Santos e à Dr.^a. Filipa Paredes; ao laboratório Coimbralab e à Dr.^a. Helena Leal; ao laboratório Aeminium.

Referências bibliográficas

1. Aryee A, Price N. Antimicrobial stewardship - can we afford to do without it? *Br J Clin Pharmacol.* 2015; 79(2):173-81.
2. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2015. Disponível em http://www.wpro.who.int/entity/drug_resistance/resources/global_action_plan_eng.pdf.
3. Ramalhinho I, Ribeirinho M, Vieira I, Cabrira J. A evolução do consumo de antibióticos em ambulatório em Portugal continental 2000-2009. *Acta Med Port.* 2012; 25(1):20-8.
4. Direção-Geral da Saúde. Programa de prevenção e controlo de infeções e de resistência aos antimicrobianos 2017. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2017. Disponível em https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2017/12/DGS_PCIRA_V8.pdf
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.* 2012; 39(1):45-51.
6. Linhares I, Raposo T, Rodrigues A, Almeida A. Frequency and antimicrobial resistance patterns of bacteria implicated in community urinary tract infections: a ten-year surveillance study (2000-2009). *BMC Infect Dis.* 2013; 13:19.
7. Narciso A, Fonseca F, Cerqueira SA, Duarte A. Susceptibilidade aos antibióticos de bactérias responsáveis por cistites não complicadas: estudo comparativo dos isolados de 2008 e 2010. *Acta Urol.* 2011; 1:16-21.
8. Rolo F, Parada B, Moreira P. Cistite não complicada na mulher. Guia multidisciplinar reconhecido pela Associação Portuguesa de Urologia. 2008. Disponível em <http://www.apurologia.pt/pdfs/Guia-cistite.pdf>
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. Annual report of the European Antimicrobial Resistance

- Surveillance Network (EARS-Net). 2016. Disponível em <https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AMR-surveillance-Europe-2016.pdf>
10. Chin TL, McNulty C, Beck C, MacGowan A. Antimicrobial resistance surveillance in urinary tract infections in primary care. *J Antimicrob Chemother.* 2016; 71(10):2723-8.
 11. Wang A, Nizran P, Malone MA, Riley T. Urinary tract infections. *Prim Care.* 2013; 40(3):687-706.
 12. Bonkat G, Pickard R, Bartoletti R, Cai T, Bruyère F, Geerlings SE, *et al.* European Association of Urology Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology; 2018. Disponível em <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/>
 13. Passadouro R, Fonseca R, Figueiredo F, Lopes A, Fernandes C. Avaliação do perfil de sensibilidade aos antibióticos na infeção urinária da comunidade. *Acta Med Port.* 2014. 27(6):737-42.
 14. Martins F, Vitorino J, Abreu A. Avaliação do perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos de microrganismos isolados em urinas na região do Vale do Sousa e Tâmega. *Acta Med Port.* 2010. 23(4):641-6.
 15. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's principles of internal medicine.* 19ª edição. Nova Iorque: McGraw Hill Education; 2015.
 16. Falagas ME, Kotsantis IK, Vouloumanou EK, Rafailidis PI. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect.* 2009; 58(2):91-102.
 17. Direção-Geral da Saúde. Norma nº 015/2011 de 30/08/2011 - Terapêutica de infeções do aparelho urinário (comunidade). Lisboa: Direcção-Geral de Saúde; 2011:015/2011. Disponível em <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas.aspx>.

18. Betrán A, Cortés AM, López C. Evaluación de la resistencia antibiótica de *Escherichia coli* en infecciones urinarias adquiridas en la comunidad del Sector Sanitario de Barbastro (Huesca). *Rev Esp Quimioter*. 2015; 28(5):263-6.
19. Dolk FCK, Pouwels KB, Smith DRM, Robotham JV, Smieszek T. Antibiotics in primary care in England: which antibiotics are prescribed and for which conditions? *J Antimicrob Chemother*. 2018; 73(suppl 2):2-10.
20. McGregor JC, Elman MR, Bearden DT, Smith DH. Sex- and age-specific trends in antibiotic resistance patterns of *Escherichia coli* urinary isolates from outpatients. *BMC Fam Pract*. 2013; 14:25.
21. Malmartel A, Ghasarossian C. Epidemiology of urinary tract infections, bacterial species and resistances in primary care in France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016; 35(3):447-51.
22. Cunha BA, Cunha CB, Lam B, Giuga J, Chin J, Zafonte VF, *et al*. Nitrofurantoin safety and effectiveness in treating acute uncomplicated cystitis (AUC) in hospitalized adults with renal insufficiency: antibiotic stewardship implications. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017; 36(7):1213-6.
23. Kratochwill L, Powers M, McGraw MA, King L, O'Neill JM, Venkat A. Factors associated with ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* urinary tract infections in discharged ED patients. *Am J Emerg Med*. 2015; 33(10):1473-6.
24. Fleming A, Barry L, Byrne S, Prentice M. Antimicrobial susceptibility of long term care facility and general practice urine samples in patients 65 years and older: an observational study. *Eur J Public Health*. 2017; 27(2):307-12.
25. Rossignol L, Maugat S, Blake A, Vaux S, Heym B, Le Strat Y, *et al*. Risk factors for resistance in urinary tract infections in women in general practice: A cross-sectional survey. *J Infect*. 2015; 71(3):302-11.

26. World Health Organization. Global strategy for containment of antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2001. Disponível em http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_English.pdf
27. Hertz FB, Schønning K, Rasmussen SC, Littauer P, Knudsen JD, Løbner-Olesen A, *et al.* Epidemiological factors associated with ESBL- and non ESBL-producing E. coli causing urinary tract infection in general practice. *Infect Dis (Lond)*. 2016; 48(3):241-5.