Femina
ARTIGO ORIGINAL

Perfil de sensibilidade de uropatógenos em gestantes de um hospital de ensino do município de São Paulo

Sensitivity profile of uropathogens in pregnant women at a teaching hospital in the city of São Paulo

Ana Clara Pinheiro Mott Galvão de Arruda[1], Pedro Augusto Marangoni[1], Jussara Leiko Sato Tebet[1]

Descritores

Infecção; Gestantes; Sensibilidade; Trato urinário; Uropatógeno

Keywords

Infection; Pregnant women; Sensibility; Urinary tract; Uropathogen

Submetido
22/01/2021

Aceito
10/05/2021

1. Universidade de Mogi das Cruzes, Mogi das Cruzes, SP, Brasil.

Conflitos de interesse:
Nada a declarar

Autor correspondente:
Pedro Augusto Marangoni
Av. Dr. Cândido X. de Almeida e Souza, 200, Centro Cívico, 08780-911, Mogi das Cruzes, SP, Brasil.
pedro.amarangoni@outlook.com

Como citar?
Arruda AC, Marangoni PA, Tebet JL. Perfil de sensibilidade de uropatógenos em gestantes de um hospital de ensino do município de São Paulo. Femina. 2021;49(6):373-8.

RESUMO

Objetivo: O presente estudo tem como objetivo avaliar o perfil de sensibilidade antimicrobiana do patógeno mais comum causador da infecção do trato urinário (ITU) de gestantes que foram internadas em um hospital de ensino do município de São Paulo em determinado período. **Métodos:** Estudo retrospectivo, transversal, quantitativo, realizado avaliando as uroculturas positivas e o perfil de sensibilidade antimicrobiana dos agentes mais comuns encontrados em ITUs das gestantes de hospital e maternidade-escola do município de São Paulo de janeiro de 2019 até janeiro de 2020. **Resultados:** A partir da análise de uroculturas positivas e antibiograma de 149 gestantes admitidas com quadro de infecção urinária no referido hospital no intervalo de tempo analisado, constatou-se que 83,89% dos casos apresentaram como patógeno a bactéria *Escherichia coli*. No âmbito da resistência bacteriana, percebeu-se que o maior índice foi encontrado no que tange a cefalotina (65%), ampicilina (58%) e ampicilina/sulbactam (45%). Ademais, a partir das análises individuais, 20 pacientes, ou seja, aproximadamente 13,42% apresentaram cepas sensíveis a todas as medicações apontadas, e as demais apresentaram resistência a, pelo menos, uma delas. **Conclusão:** A partir da premissa de eficácia desempenhada pelo protocolo de medicação empírica estabelecido pela instituição no tocante ao tratamento de infecção do trato urinário em gestantes, a cefalotina certamente não deveria compor o rol de drogas ofertadas às pacientes. Isso se dá, pois a sensibilidade apresentada pela *Escherichia coli*, patógeno que mais comumente está associado aos quadros de ITU do serviço, a essa droga é muito baixa. Já a nitrofurantoína apresentou um satisfatório espectro de cobertura, sendo a resistência à droga inferior a 10%. Com isso, conclui-se que ela deve permanecer como droga inicial para as ITUs das gestantes que chegam a essa instituição.

ABSTRACT

Objective: *The present study aims to evaluate the antimicrobial sensitivity profile of the most common pathogen that causes urinary tract infection (ITU) in pregnant women who were admitted to a Teaching Hospital in the city of São Paulo in a specific period.* **Methods:** *Retrospective, cross-sectional, quantitative study carried out evaluating positive urine cultures and the antimicrobial sensitivity profile of the most common agents found in ITU of pregnant women at Teaching Maternity hospital in the city of São Paulo from January 2019 to January 2020.* **Results:** *From the*

of positive urine culture and antibiogram of 149 pregnant women admitted with a urinary tract infection in the referred hospital in the analyzed period of time, it was found that 83.89% of the cases presented the bacterium Escherichia coli as a pathogen. In the scope of bacterial resistance, it was noticed that the highest index was found with respect to Cephalothin (65%), ampicillin (58%) and ampicillin/sulbactam (45%). Furthermore, from the individual analyzes, 20 patients, that is, approximately 13.42% had strains sensitive to all the medications indicated, with the others showing resistance to at least one of them. **Conclusion:** *Based on the premise of efficacy performed by the empirical medication protocol established by the institution regarding the treatment of urinary tract infection in pregnant women, Cephalothin should certainly not be included in the list of drugs offered to patients. This happens because the sensitivity presented by Escherichia coli, the most commonly pathogen associated with the UTI pathogen of the service, to this drug is very low. Nitrofurantoin, on the other hand, presented a satisfactory coverage spectrum, with drug resistance below 10%. Thus, it is concluded that this should remain as an initial drug for ITUs of pregnant women who arrive at this institution.*

INTRODUÇÃO

A infecção do trato urinário (ITU) é caracterizada pela presença e replicação de bactérias, normalmente oriundas da microbiota intestinal, no trato urinário.[1,2] É uma das intercorrências clínicas mais comuns durante a gestação, devido às alterações anatômicas e fisiológicas nesse período que facilitam seu desenvolvimento.[3] Entre essas, são citadas a compressão extrínseca dos ureteres e a diminuição da atividade peristáltica provocada pela progesterona, que levam à dilatação progressiva das pelves renais e ureteres, podendo atuar como mecanismos predisponentes de estase urinária, quando somadas com o aumento do débito urinário. Além disso, é citada também a redução do tônus vesical, a qual gera aumento da capacidade da bexiga e o consequente esvaziamento incompleto dela, não só como outro facilitador da estase urinária, mas também predisponente à ocorrência de refluxo vesicoureteral e pielonefrites. Com isso, os rins perdem a sua capacidade máxima de concentrar a urina, diminuindo, assim, a sua atividade antibacteriana e passando a excretar quantidades maiores de glicose e aminoácidos, fornecendo meio propício para a proliferação bacteriana.[2-4]

Esses processos tornam-se especialmente preocupantes durante o período gravídico, visto que as ITUs estão associadas a índices de morbidade e mortalidade materna e perinatal significativas, devendo ser precocemente tratadas.[1-5] Entretanto, sabe-se que a realização desse tratamento é limitada, visto que é exatamente durante esse período que a terapia antimicrobiana e as possibilidades profiláticas são menores, considerando-se a toxicidade das drogas para o feto.[4]

Por consequência, tem-se como certa a necessidade de evitar os casos graves de infecção urinária, sendo preconizados pelas rotinas de pré-natal o rastreamento da bacteriúria assintomática e o seu tratamento durante a gestação, por meio da realização de dois exames de urina durante o pré-natal, sendo o primeiro solicitado durante primeira consulta e o segundo, por volta da trigésima semana de gestação.[6]

O exame mais utilizado para o diagnóstico das bacteriúrias assintomáticas e das infecções urinárias é a urinálise, por meio do exame simples de urina e urocultura. Esses exames analisam a urina quanto a cor, densidade, aspecto, presença de leucócitos, bactérias, sangue, glicose, urobilinogênio, bilirrubina, nitrito e sedimentos urinários, e a quantidade de colônias bacterianas/mL de urina. A literatura indica que a presença de leucócitos, hemácias e nitrito são bons indicativos da vigência de uma bacteriúria ou infecção urinária.[4]

Como existem dificuldades para o diagnóstico diferencial da ITU oligossintomática em gestantes, a quantidade de colônias bacterianas/mL de urina cultivadas maior que 10^5 continua sendo o padrão para confirmar esse diagnóstico, igualmente ao diagnóstico da bacteriúria assintomática, na qual a colheita de duas amostras diferentes deve ser realizada. Porém, existem situações nas quais essas definições precisam ser avaliadas de maneira diferenciada, como no caso das infecções sintomáticas com a presença de piúria, em que o encontro de 10^2 colônias/mL de urina cultivadas confirma o diagnóstico. Deve-se lembrar que, em casos de punção vesical, qualquer quantidade de colônias já é suficiente para confirmar a suspeita diagnóstica.

Como dito, o diagnóstico deve ser precoce e o exame de urina, a urocultura e o perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos, feitos por meio da realização do antibiograma, devem ser usados para fornecer tratamento adequado, evitando o comprometimento do binômio mãe-feto. Contudo, em casos de ITU aguda, o tratamento deve ser iniciado o mais breve possível e a terapia antimicrobiana deve ser instituída empiricamente, já que não é possível aguardar o resultado da urocultura.[7] Deve-se salientar que, entre os perfis realizados, percebe-se a presença da *Escherichia coli* como o patógeno mais prevalente, sendo responsável por mais de 75% dos casos. Como consequência, a terapêutica inicial necessariamente deve levar em consideração o padrão de sensibilidade desse microrganismo aos antimicrobianos propostos.[2]

Para reduzir os riscos de falhas no tratamento empírico usado em casos agudos durante a gestação e diminuir o uso indiscriminado de antimicrobianos, é importante conhecer o perfil de sensibilidade dos patógenos causadores de ITU.[7] A partir daí, percebe-se a importância do estabelecimento de um perfil microbiológico das infecções urinárias na gravidez nos serviços hospitalares.

O presente estudo tem como objetivo geral avaliar o perfil de sensibilidade antimicrobiana do patógeno mais comumente causador da ITU de gestantes que foram internadas em um hospital de ensino do município de São Paulo em determinado período.

Pode-se citar como objetivos específico a determinação da eficácia/ineficácia do esquema terapêutico

empregado pelo hospital e maternidade em questão no manejo de pacientes com ITU, além da determinação dos patógenos mais comumente encontrados nas pacientes do referido hospital e maternidade.

MÉTODOS

Estudo retrospectivo, transversal, quantitativo, realizado avaliando as uroculturas positivas e o perfil de sensibilidade antimicrobiana dos agentes mais comuns encontrados em ITUs das gestantes de um hospital e maternidade-escola do município de São Paulo de janeiro de 2019 a janeiro de 2020.

A pesquisa foi realizada no laboratório do Hospital e Maternidade-Escola Vila Nova Cachoeirinha (Av. Dep. Emílio Carlos, 3.100, Vila Nova Cachoeirinha, São Paulo, SP, 02720-200), avaliando as uroculturas positivas de gestantes solicitadas na internação e no pronto-socorro obstétrico de janeiro de 2019 a janeiro de 2020.

Participaram deste estudo gestantes com todas as idades gestacionais, internadas na Casa da Gestante, em pré-parto, oriundas do pronto-socorro de uma maternidade-escola do município de São Paulo e que tiveram urocultura positiva realizada entre 2019 e 2020.

Foram utilizados dados qualitativos e quantitativos da urocultura e do perfil de sensibilidade bacteriana para a realização do estudo. A análise do antibiograma por parte do laboratório se deu de forma automatizada pelo sistema Walk-Away®.

Não foram realizadas intervenções no presente estudo. Entretanto, pode-se citar como possível consequência dele a mudança do protocolo para tratamento de ITUs em gestantes que chegam ao pronto-socorro obstétrico ou que estão internadas nesse serviço.

Por meio das uroculturas das gestantes internadas e oriundas do pronto-socorro obstétrico desse serviço, foram analisados os patógenos causadores da ITU mais frequentes. A partir de então, foi realizado o perfil de sensibilidade dos dois agentes mais frequentes, indicando os antibióticos aos quais os germes eram resistentes ou sensíveis.

O TCUD (termo de compromisso de utilização de dados) foi assinado e os dados coletados serão mantidos sob confidencialidade. O uso dos dados será única e exclusivamente para fins acadêmicos/científicos. A dispensa do TCLE (termo de consentimento livre e esclarecido) foi fornecida, pois não foi necessário o acesso ao prontuário das pacientes e por conta da atual situação pandêmica; assim, os dados foram coletados a partir de tabulação elaborada pelo laboratório do hospital, contendo apenas os resultados de urocultura e antibiograma das pacientes internadas com clínica de ITU no período analisado (CAAE: 37033520.2.0000.5454, Parecer nº 4.275.962).

RESULTADOS

A partir da análise das uroculturas positivas e antibiogramas de 149 gestantes admitidas com quadro de infecção urinária no referido hospital e maternidade-escola do município de São Paulo de janeiro de 2019 a janeiro de 2020, constatou-se que 125 (83,89%) dos casos apresentaram como patógeno a bactéria *Escherichia coli*, 6 (4,03%), *Klebsiella pneumoniae*, 5 (3,36%), *Enterococcus faecalis*, 5 (3,36%), *Proteus mirabilis*, 4 (2,68%), *Staphylococcus epidermidis*, 1 (0,67%), *Enterobacter asburiae*, 1 (0,67%), *Citrobacter freundii*, 1 (0,67%), *Klebsiella aerogenes* e 1 (0,67%), *Pseudomonas aeruginosa* (Figura 1).

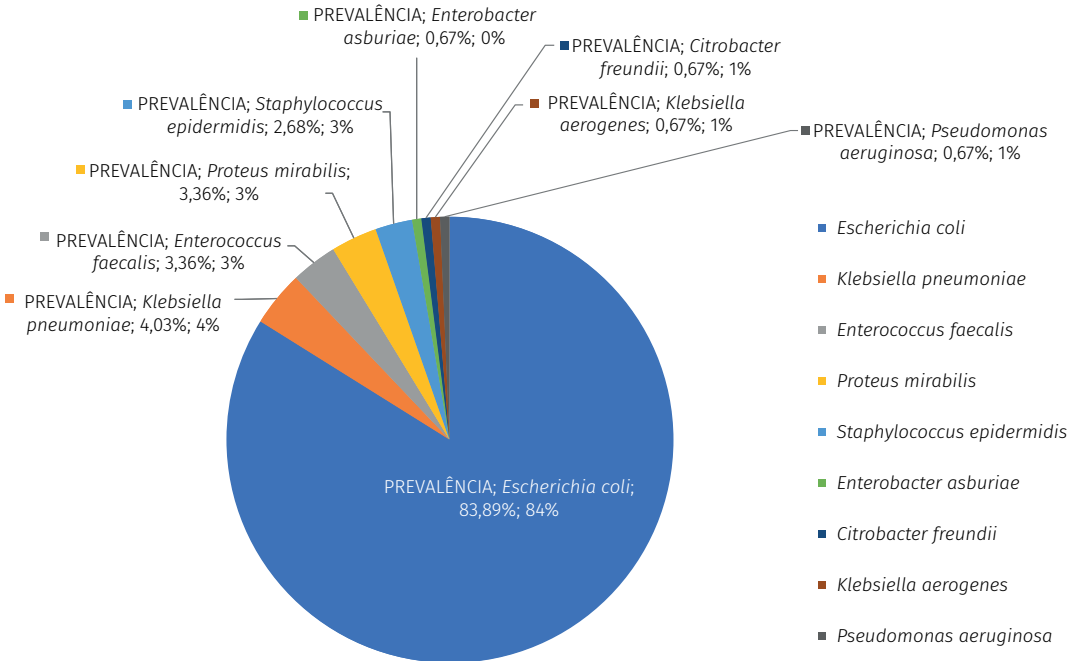

Figura 1. Prevalência dos patógenos

No que tange ao antibiograma relacionado ao patógeno mais prevalente, observou-se sensibilidade igual ou superior a 90% para amicacina, ceftazidima, cefepima, cefotaxima, piperacilina + tazobactam, meropeném, imipeném e nitrofurantoína; entre 80% e 89% para amoxicilina + ácido clavulânico e gentamicina; entre 70% e 79% para ciprofloxacino, levofloxacino e norfloxacino; e inferior a 70% para ampicilina/sulbactam, trimetoprima/sulfametoxazol, cefalotina e ampicilina (Figura 2). Ademais, registrou-se resultado intermediário igual ou inferior a 10% para amicacina, ceftazidima, ciprofloxacino, cefepima, cefotaxima, trimetoprima/sulfametoxazol, levofloxacino, piperacilina + tazobactam, meropeném, imipeném, ampicilina, nitrofurantoína, amoxicilina + ácido clavulânico, gentamicina e norfloxacino; entre 10% e 20% para ampicilina/sulbactam; e entre 20% e 30% para cefalotina.

No âmbito da resistência bacteriana, percebeu-se que o maior índice foi encontrado no que tange a ampicilina (54%), trimetoprima/sulfametoxazol (38%) e cefalotina (37%). Ademais, a partir das análises individuais, 30 (24%) pacientes apresentaram cepas sensíveis ou intermediárias a todas as medicações apontadas, e as demais apresentaram resistência a, pelo menos, uma delas. Nesse contexto, é importante ressaltar que, no domínio das ITUs, as pacientes com resultado intermediário podem ser triadas e consequentemente tratadas clinicamente como pacientes sensíveis, visto que a categoria intermediária implica eficácia clínica em locais do corpo onde certos medicamentos (como betalactâmicos e quinolonas) atingem fisiologicamente maior concentração (tal como ocorre no trato urinário) ou quando a dosagem medicamentosa mais alta do que a convencional pode ser usada sem maiores prejuízos à paciente.

Em comparação com o segundo patógeno mais incidente nas pacientes (*Klebsiella pneumoniae*), percebe-se que ele tem 100% de sensibilidade a amicacina, ceftazidima, ampicilina/sulbactam, ciprofloxacino, cefepima, cefotaxima, levofloxacino, piperacilina + tazobactam, meropeném, imipeném, gentamicina e norfloxacino; 83% a trimetoprima/sulfametoxazol; 67% a amoxicilina + ácido clavulânico e cefalotina; e 33% a nitrofurantoína. No tocante às maiores taxas de resistência, na *Klebsiella pneumoniae* é encontrada resistência em relação à amoxicilina + ácido clavulânico (33%), cefalotina (17%) e trimetoprima/sulfametoxazol (17%). Os resultados intermediários limitam-se a cefalotina (17%) e nitrofurantoína (33%) (Figura 3).

DISCUSSÃO

Como referido, a *E. coli* foi o patógeno mais encontrado nas pacientes. Esse dado apresenta-se em conformidade com estudos nacionais e internacionais acerca do assunto, os quais classificam o patotipo como *E. coli* uropatogênica.[8-14] Essas bactérias "residem" no trato gastrointestinal, o que ratifica a maior probabilidade de contaminação do trato urinário em mulheres devido à proximidade entre os dois sistemas, acentuada por práticas higiênicas precárias.[15]

No que diz respeito às mulheres gestantes, algumas outras condições, já citadas neste trabalho, como a compressão extrínseca dos ureteres e a diminuição do peristaltismo, preexistem, e isso pode acentuar a

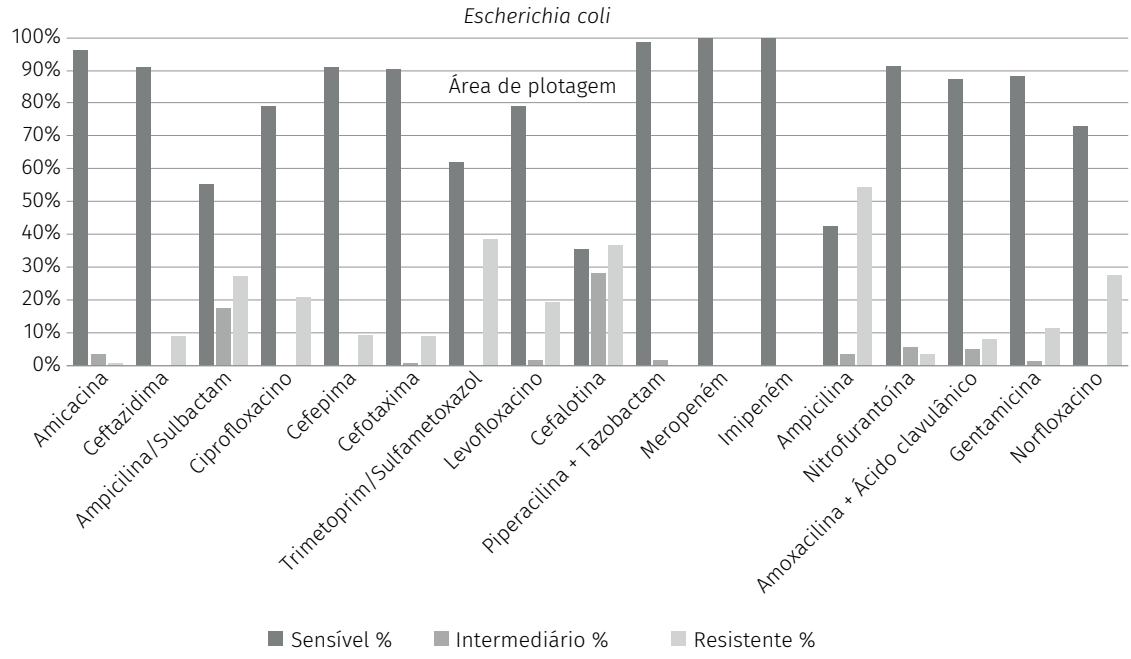

Figura 2. Antibiograma referente ao patógeno *Escherichia coli*

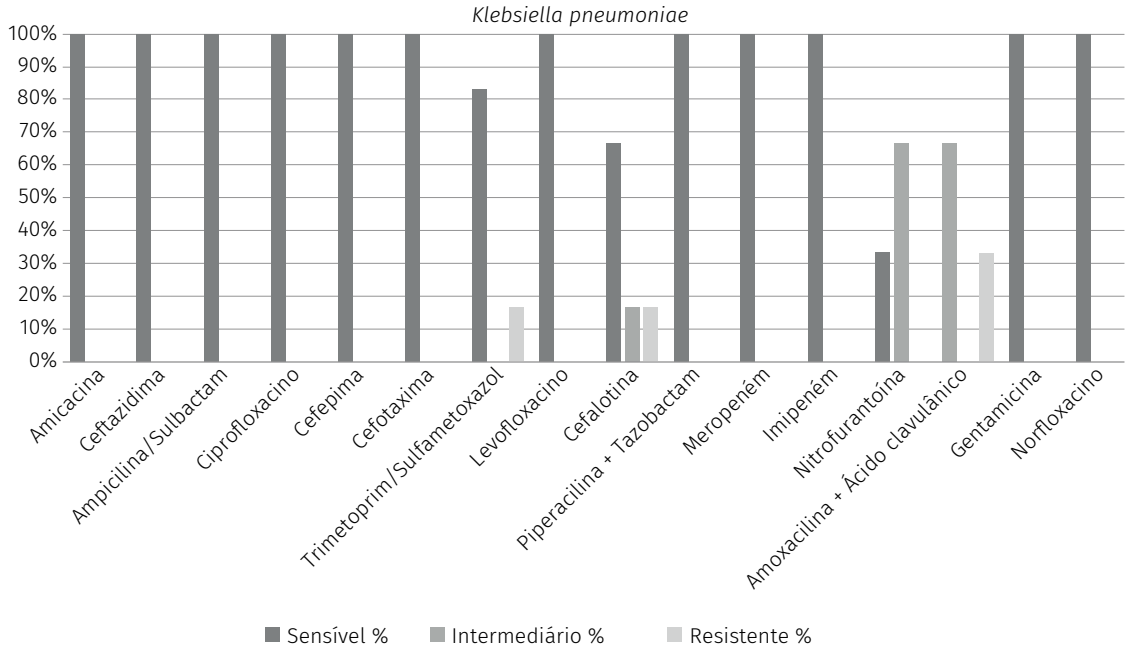

Figura 3. Antibiograma referente ao patógeno *Klebsiella pneumoniae*

probabilidade de contração da infecção; considerando as consequências danosas que a infecção pode trazer à gestação, é imperativo tratá-la.

Qualquer tratamento farmacológico em mulheres grávidas precisa considerar os efeitos colaterais, portanto as opções de medicamentos podem ser restritas.[14] Associado a isso, os diferentes perfis de sensibilidade apresentados levam à elaboração de protocolos de tratamento próprios de cada instituição, os quais embasam a antibioticoterapia empírica estabelecida nos pacientes que apresentem sinais clínicos de ITU. No caso do referido hospital e maternidade-escola da cidade de São Paulo, os medicamentos preconizados são a cefalexina 500 mg de seis em seis horas e a nitrofurantoína 100 mg de seis em seis horas, sendo recomendada a duração de sete dias de tratamento, tendo em vista que a duração de três dias tem alto índice de falha.

Tendo-se como base de análise não só a possibilidade do uso de cefalotina como indicador suplente das cefalosporinas orais (por exemplo, a cefalexina), no que se refere ao índice de resistência/sensibilidade apresentado em um antibiograma, no âmbito de ITUs não complicadas, mas também os resultados apresentados no presente estudo, observa-se que o patógeno mais frequente (*Escherichia coli*) apresenta sensibilidade igual a 35% (63%, quando somada com os resultados intermediários) para cefalotina e sensibilidade superior a 90% para nitrofurantoína. Esse dado desencoraja o uso da cefalotina e, consequentemente, da cefalexina para tratamento da ITU em gestantes, pois a sensibilidade apresentada pela *Escherichia coli* a essa droga é baixa, quando comparada a nitrofurantoína, a qual apresentou boa cobertura, sendo a resistência à droga inferior a 10%.[8]

CONCLUSÃO

A partir da premissa de eficácia desempenhada pelo protocolo de medicação empírica estabelecido pela instituição no tocante ao tratamento de ITU em gestantes, a cefalotina e, consequentemente, a cefalexina, não deveriam compor o rol de drogas ofertadas prioritariamente às pacientes. Isso porque a sensibilidade apresentada pela *Escherichia coli*, patógeno mais comumente associado aos quadros de ITU do serviço, a essa droga é baixa. Já a nitrofurantoína apresentou um espectro de cobertura satisfatório, sendo a resistência à droga inferior a 10%. Com isso, conclui-se que, ao contrário da cefalexina, a nitrofurantoína deve permanecer como droga preferencial para o tratamento das ITUs das gestantes que chegam a essa instituição.

REFERÊNCIAS

1. Mazzer M, Silva JO. Causas e riscos de infecção urinária em gestantes. Rev Multidiscip Saúde [Internet]. 2010 [cited 2020 Nov 14];2(4):62-70. Available from: https://revistas.anchieta.br/index.php/RevistaMultiSaude/article/view/918/807
2. Pagnonceli J, Colacite J. Infecção urinária em gestantes: revisão de literatura. Rev Uningá Rev [Internet]. 2016 [cited 2020 Nov 14];26(2):26-30. Available from: http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/view/1797/1403
3. Fernandes FA, Oliveira CN, Souza CL, Oliveira MV. Relevância do diagnóstico e tratamento da infecção do trato urinário em gestantes: uma revisão da literatura. C&D Rev Eletrônica Fainor. 2015;8(1):54-70. doi: 10.18378/rebes.v8i4.6115
4. Duarte G, Marcolin AC, Quintana SM, Cavalli RC. Infecção urinária na gravidez. Rev Bras Ginecol Obstet. 2008;30(2):93-100. doi: 10.1590/S0100-72032008000200008
5. Carvalho FA, Rodrigues MA, Bottega A, Hörner R. Prevalência e perfil de sensibilidade de bactérias isoladas da urina de gestantes atendidas no serviço de obstetrícia de um hospital terciário. Sci Med. 2016;26(4):ID24071. doi: 10.15448/1980-6108.2016.4.24071

6. Hackenhaar AA, Albernaz EP. Prevalência e fatores associados à internação hospitalar para tratamento da infecção do trato urinário durante a gestação. Rev Bras Ginecol Obstet. 2013;35(5):199-204. doi: 10.1590/S0100-72032013000500002
7. Silva LM, Macedo CF, Vasconcelos DP, Gomides MD, Sadoyama G. Escherichia Coli isoladas de infecção urinária em gestantes: perfil de resistência aos antimicrobianos. Encicl Biosfera [Internet]. 2014 [cited 2020 Nov 14];10(19):231-9. Available from: https://conhecer.org.br/ojs/index.php/biosfera/article/view/2542
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 28th ed. Wayne: CLSI; 2018.
9. Schnarr J, Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. Eur J Clin Invest. 2008;38 Suppl 2:50-7. doi: 10.1111/j.1365-2362.2008.02009.x
10. Moraes D, Braoios A, Alves JL, Costa RM. Prevalence of uropathogens and antimicrobial susceptibility profile in outpatient from Jataí-GO. J Bras Patol Med Lab. 2014;50(3):200-4. doi: 10.5935/1676-2444.20140015
11. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. Infect Dis Clin North Am. 2014;28(1):1-13. doi: 10.1016/j.idc.2013.09.003
12. Ballesteros-Monrreal MG, Arenas-Hernández MM, Enciso-Martínez Y, Martínez-de la Peña CF, Rocha-Gracia RC, Lozano-Zaraín P, et al. Virulence and resistance determinants of uropathogenic Escherichia coli strains isolated from pregnant and non-pregnant women from two states in Mexico. Infect Drug Resist. 2020;13:295-310. doi: 10.2147/IDR.S226215
13. Omidifar N, Taghi E, Mohebi S, Motamedifar M. Distribution and antimicrobial susceptibility pattern of bacterial pathogens causing urinary tract infection in pregnant women in Shiraz, Southwest Iran. Gene Rep. 2020;20:100731. doi: 10.1016/j.genrep.2020.100731
14. Stella AE, Oliveira AF. Padrões de resistência a antibióticos em enterobactérias isoladas de infecções do trato urinário em gestantes. Res Soc Dev. 2020;9(8):e862986337. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2011.01.018
15. Fihn SD. Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. N Engl J Med. 2003;349(3):259-66. doi: 10.1056/NEJMcp030027