

INFECÇÕES DO TRACTO URINÁRIO

Agentes e Sensibilidades aos Quimioterápicos*

EZEQUIEL MOREIRA, ANTÓNIO M.F. ARAÚJO, EMÍLIA SÁ, J. MOTA FREITAS,
FILIPE TRIGO, NUNO CARNEIRO, DANIEL M. DIAS, M.^a JESUS MALVAR

Serviços de Patologia Clínica e de Medicina. Hospital Distrital de V.N. Famalicão. V.N. Famalicão

RESUMO

Os autores realizaram uma análise retrospectiva dos pedidos de exame bacteriológico da urina pelos diversos Serviços do Hospital Distrital de V.N. Famalicão. O estudo incidiu sobre os períodos de Julho/89 - Junho/90 e de Julho/91 - Junho/92. Os objectivos visados eram analisar a população microbiana responsável pelas infecções do tracto urinário, sua sensibilidade aos quimioterápicos, especialmente aos mais frequentemente usados na prática clínica nesta instituição e a evolução temporal destes parâmetros. Concluiu-se que a prevalência das estirpes isoladas é sensivelmente igual ao que está relatado na literatura para uma população hospitalar. Não houve variação significativa na população bacteriana entre os dois períodos, se exceptuarmos o aumento substancial dos *Estafilococos coagulase negativa*. Em termos de benefício/custos/resistências, parece poder-se concluir que o antibiótico de eleição para início de terapêutica neste Hospital será o Cotrimoxazol. Seriam ainda boas escolhas as quinolonas, as cefalosporinas de 3^a geração e os aminoglicosídeos, mas com as desvantagens do elevado custo para os dois primeiros e da toxicidade para os últimos.

SUMMARY

URINARY TRACT INFECTIONS IN V. N. FAMILICÃO DISTRICT HOSPITAL (Micro-organisms and their Antibiotic Susceptibility)

A retrospective study was made of the requests for bacteriological examination of urine samples by the different clinical departments of Vila Nova de Famalicão district Hospital, between July/89 - June/90 and July/91 - June/92. We were interested in assessing the spectrum of occurring micro-organisms in urinary tract infections, their antibiotic susceptibility, especially to those more frequently used in clinical practice in this institution and their evolution in time. In conclusion, the prevalence of isolated pathogens was quite similar to the spectrum published by other authors for a hospital population. No significant variation was found in the bacterial population between the two periods analysed, if we exclude the great increase in coagulase-negative staphylococci. In terms of benefits/costs/resistance, we concluded that the best antibiotic for the beginning of therapy in this Hospital is cotrimoxazole. Good choices were also quinolones, third-generation cephalosporins or aminoglycosides, but with the disadvantages of greater cost for the first two and toxicity for the last.

INTRODUÇÃO

As infecções do tracto urinário (ITU) representam um problema de saúde considerável, quer pela sua prevalência

entre a população quer pelas complicações que podem causar. É, se isto é verdade na população em geral, é-o muito mais para o meio hospitalar onde, por um lado, aumentam os tempos de internamento e os seus custos (mais análises e mais fármacos, nomeadamente antimicrobianos), por outro lado, são origem, não raras vezes, de lesões renais graves e permanentes ou de agravamento de doenças pré-existentes, dado serem indivíduos já com

* Artigo baseado na Comunicação oral apresentada na I Jornada de Patologia Clínica dos hospitais de Guimarães e Famalicão. Guimarães, Maio de 1993.

anomalias subjacentes do tracto urinário e/ou com outras doenças, depressão do sistema imunitário de várias etiologias, idosos e/ou com mau estado geral.

Quanto mais duradoura for a estadia no Hospital, maior será a probabilidade de se desenvolver bacteriúria.

Recentemente foi tentada a identificação dos factores responsáveis pelas ITU's nos doentes hospitalizados¹. Os autores concluíram que os riscos para desenvolver ITU incluíam antecedentes de acidente vascular cerebral, diminuição do estado funcional, diminuição do estado mental, cateterismo vesical e uso de antibióticos prévio. Excluíram como factores de risco a insuficiência renal, diabetes mellitus, anemia, má nutrição, idade ou incontinência.

Segundo um estudo relativamente recente, das hospitalizações verificadas entre 1971 e 1975 num grande grupo populacional, o número destas por ITU cifrava-se em 12,24/10.000 habitantes/ano.

Para o clínico que trata os doentes internados é, pois, fundamental conhecer a população microbiana responsável pelas ITU's e a sua sensibilidade aos antimicrobianos. Estes dois parâmetros variam entre instituições e ao longo do tempo.

O Hospital Distrital de Vila Nova de Famalicão é um estabelecimento integrado no nível II da rede hospitalar. Tem uma lotação de 221 camas, distribuídas pelos Serviços de Medicina, Cirurgia, Ortopedia, Obstetrícia/Ginecologia e Pediatria. Internam, para além destas Especialidades, os Departamentos de Oftalmologia e Otorrinolaringologia em camas do Serviço de Cirurgia. Não possui, no entanto, a especialidade de Urologia.

Assim, é neste contexto que se insere este estudo que, integrado num mais amplo que está a decorrer, pretende conhecer as características da população microbiana prevalente no Hospital Distrital de Vila Nova de Famalicão e responsável por infecções a vários níveis e quais os antimicrobianos a ser usados em 1ª linha.

MATERIAL

Os autores realizaram a revisão dos pedidos de exame bacteriológico da urina pelos diversos Serviços do Hospital Distrital de Vila Nova de Famalicão.

Os dois períodos de tempo estudados foram de 12 meses cada intervalados também de 12 meses: Julho/89 - Junho/90 e Julho/91 - Junho/92.

Foram estudadas no primeiro período 812 amostras e no segundo 793. Isolaram-se 296 e 267 estirpes patogénicas, respectivamente.

MÉTODOS

As amostras foram recolhidas, com os devidos cuidados de assépsia, para recipientes esterilizados. Foram observados todos os sedimentos e colorações pelo Gram. As amostras foram semeadas em meios apropriados. As identificações das estirpes Gram negativas foram realizadas usando os sistemas API 10 e API 20.

As provas de sensibilidade foram executadas com os sistemas ATB-UR para as estirpes Gram negativas e ATB-STAPH para os cocos Gram positivos. Em casos específicos, como o isolamento de *Pseudomonas* spp ou de

estirpes com um espectro de sensibilidade muito reduzido, efectuaram-se provas de sensibilidade em placa.

Estudaram-se os espectros da população prevalente nos dois períodos em questão.

Realizaram-se os padrões de sensibilidade aos antimicrobianos para cada estirpe isolada e para cada período de tempo, destes vão-se discutir apenas quatro (*Escherichia coli*, *Proteus* spp, *Pseudomonas* spp e *Estafilococos* spp) que os autores consideram como mais importantes na patogenia das ITU's no nosso Hospital.

Os padrões de resistência, para cada antimicrobiano, foram calculados usando as médias ponderadas para cada estirpe.

OBJECTIVOS

Pretende-se fazer a análise, durante dois períodos de tempo, da população microbiana responsável pelas infecções do tracto urinário e sua sensibilidade aos quimioterápicos neste Hospital. Observar a evolução no tempo destes dois parâmetros. Conhecer o(s) antimicrobiano(s) mais eficaz(es), em termos de benefícios/custos/resistências, para o tratamento das ITU's.

Integrado num estudo mais amplo, que está a decorrer, pretende-se conhecer as características da população microbiana prevalente no Hospital Distrital de V. N. de Famalicão e os seus padrões de sensibilidade.

RESULTADOS

No primeiro período em estudo, entre Julho/89 e Junho/90, foram estudadas 812 amostras de urina e isolaram-se 296 estirpes patogénicas (Figura 1). A *Escherichia coli* foi o agente mais frequentemente isolado (124 vezes isolada o que representa 41,9% da flora patogénica), seguido das *Pseudomonas* spp (38 - 12,8%), dos *Enterococos* spp (33 - 11,1%), dos *Proteus* spp (29 - 9,8%) e das *Klebsiella* spp (27 - 9,1%). Os *Enterobacter* spp, *Citrobacter* spp, *Estafilococos* spp e outros, representam no seu conjunto 15,2% da população microbiana isolada. Deve-se realçar que as estirpes de *Estafilococos* isoladas neste período foram sobretudo *Estafilococos* coagulase positiva (isolada 7 vezes); contra apenas duas de *Estafilococos* coagulase negativa.

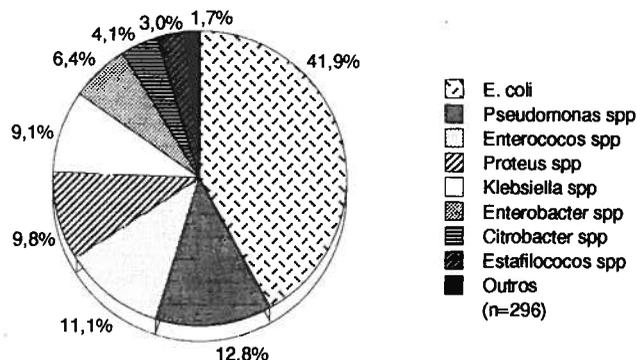


Fig. 1 - População microbiana responsável pelas ITU's no Hospital D.V.N. Famalicão, entre Julho/89 e Junho/90.

No período entre Julho/91 e Junho/92, estudaram-se 793 amostras de urina tendo-se isolado 267 estirpes patogénicas (Fig. 2). A população foi constituída pela *Escherichia coli* (100 vezes isolada - 37,5% da população microbiana), os *Estafilococos spp* (25 - 9,4%), as *Pseudomonas spp* (23 - 8,6%), os *Enterobacter spp* (22 - 8,2%). Os *Proteus spp*, as *Klebsiella spp* e os *Enterococos spp*, foram isolados 20 vezes cada (7,5% do total). As estirpes de *Estafilococos* isoladas neste período foram sobretudo coagulases negativas (17 vezes) enquanto que as coagulases positivas foram só 8.

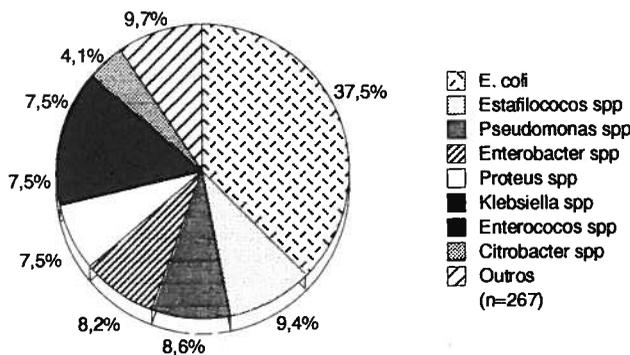


Fig. 2 - População microbiana responsável pelas ITU's no Hospital D.V.N. Famalicão entre Julho/91 e Junho/92.

Estudou-se, em seguida, os padrões de sensibilidade aos quimioterápicos de todas as estirpes isoladas. Destes, os autores seleccionaram quatro de estirpes que, por vários motivos que serão apresentados posteriormente, consideram importantes.

A *Escherichia coli* (Fig. 3 - A e B) mostrou, nos dois períodos estudados, um padrão de sensibilidade idêntico. Baixa sensibilidade às penicilinas, à associação da amoxicilina com o ácido clavulânico, e cefalosporinas de 1ª

geração. É muito sensível às cefalosporinas de 3ª geração, aminoglicosídeos, quinolonas, nitrofurantoina e cotrimoxazol.

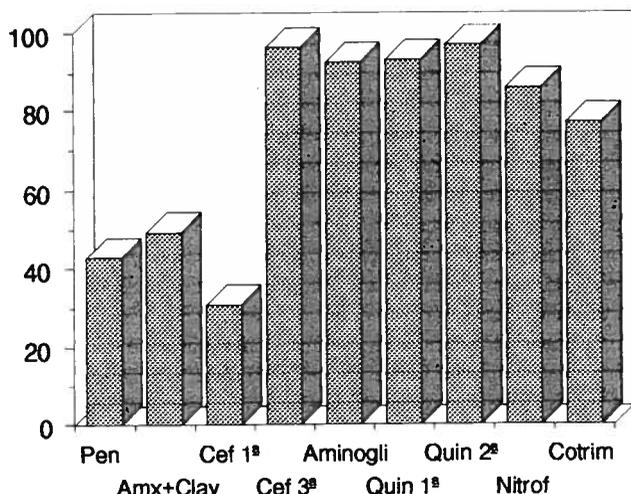
Os *Proteus spp* (Fig. 4 - A e B) também não apresentam diferenças entre os dois padrões de sensibilidade obtidos. São resistentes à nitrofurantoina. Têm sensibilidade relativamente baixa às penicilinas, amoxicilina e ácido clavulânico, e cefalosporinas de 1ª geração. Boa sensibilidade às cefalosporinas de 3ª geração, aminoglicosídeos, quinolonas e cotrimoxazol.

Os padrões de sensibilidade das *Pseudomonas spp* apresentados (Fig. 5 - A e B) são apenas para os antimicrobianos que o nosso laboratório testa especificamente para estas estirpes patogénicas. No primeiro período, exceptuando a amicacina, todos os antimicrobianos mostram uma boa actividade contra as *Pseudomonas spp*. No segundo período, observou-se um padrão de sensibilidade elevado para o azatreonam, ceftazidima e amicacina, e sensibilidades reduzidas para a ciprofloxacina e piperacilina. Comparativamente entre os dois períodos, notou-se um aumento da sensibilidade para a amicacina e uma diminuição da mesma para a ciprofloxacina e piperacilina.

Em relação aos padrões de sensibilidade dos *Estafilococos spp* (Fig. 6 - A e B), a observação tem que ser mais atenta, isto porque no primeiro período a amostra é muito pequena (n=9) e faz-se representar quase toda pelo *Estafilococo* coagulase positiva (7 das 9 estirpes isoladas), no segundo período, das 25 estirpes de *Estafilococos* isoladas, 17 eram coagulase negativa e apenas 8 coagulase positiva. Assim, o primeiro mostra uma boa sensibilidade para os aminoglicosídeos, tetraciclina, cotrimoxazol, vancomicina e fosfomicina. Uma sensibilidade baixa para as penicilinas, macrólidos, ácido fusídico e pefloxacina. No segundo, observa-se uma sensibilidade elevada para todos estes antimicrobianos, excepto para as penicilinas e pefloxacina.

Por último, analisaram-se os padrões de resistência global para cada antimicrobiano (Fig. 7 - A e B). Os gráficos foram elaborados apresentando-se à esquerda a série de an-

A - Período de Julho /89 a Junho/90 (n=124)



B - Período de Julho /91 a Junho/92 (n=100)

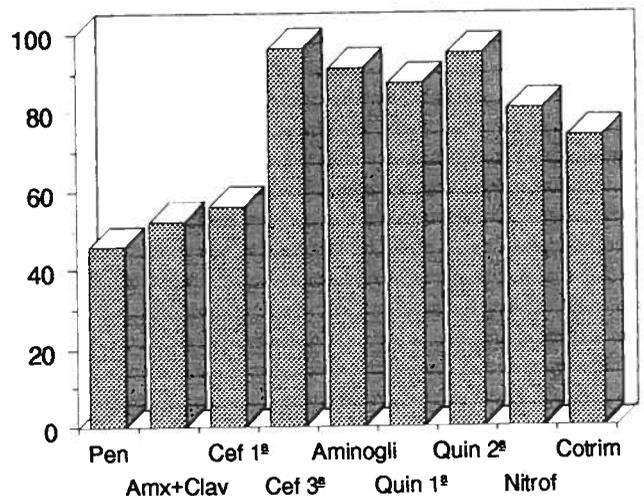
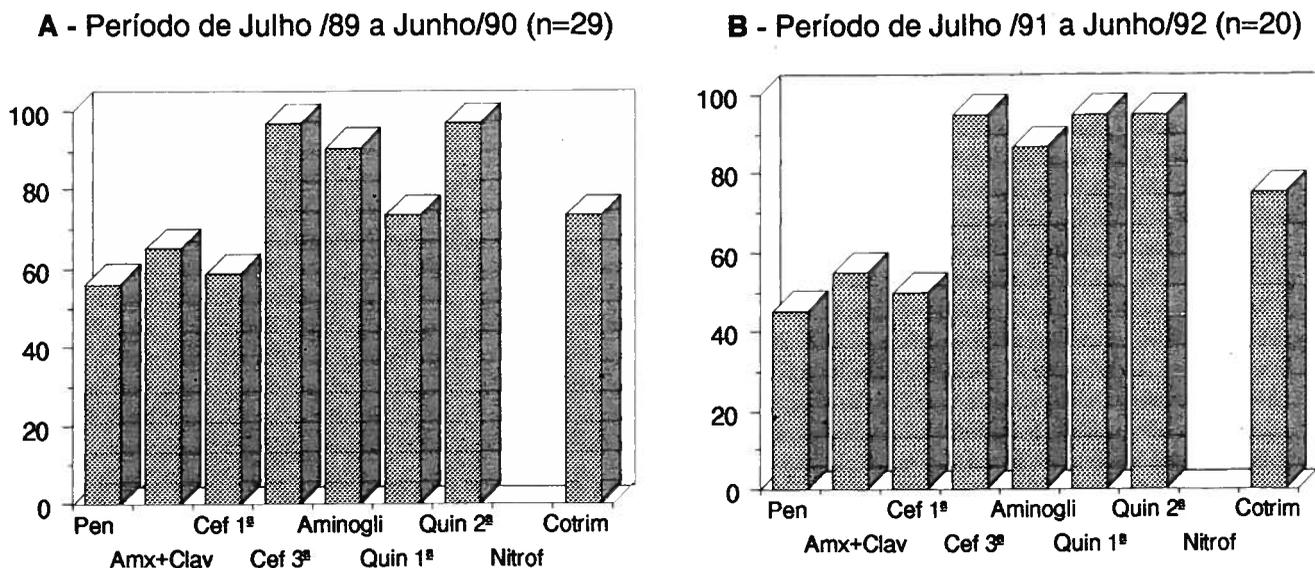
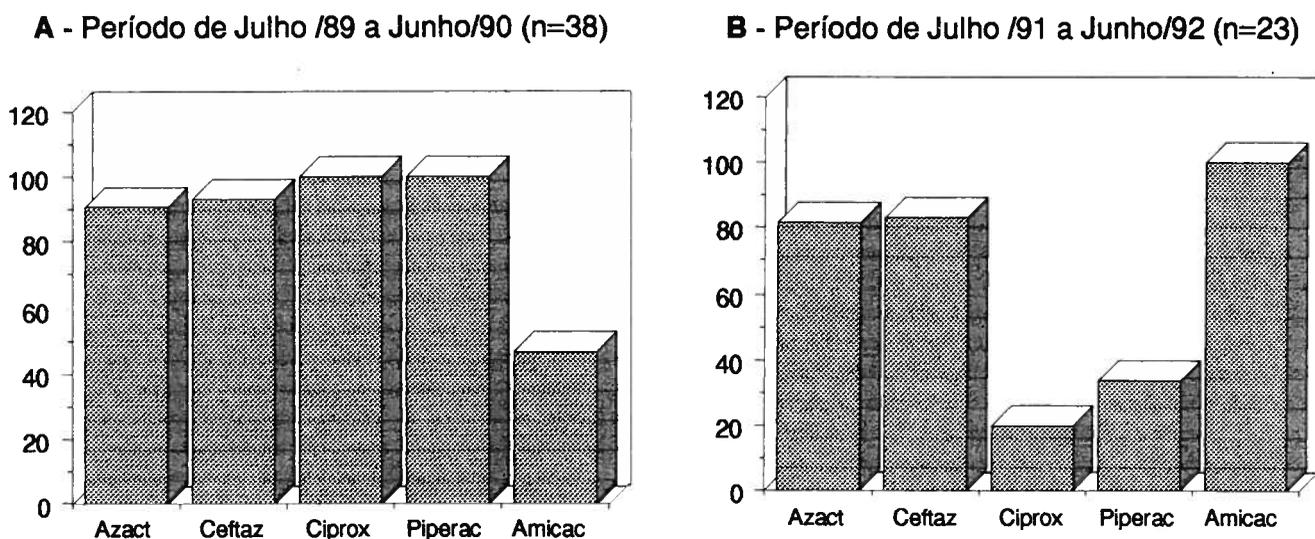


Fig. 3 A e B - Padrões de sensibilidade da *Escherichia coli*.

Fig. 4 A e B - Padrões de sensibilidade dos *Proteus* spp.Fig. 5 A e B - Padrões de sensibilidade das *Pseudomonas* spp.

timicrobianos testados quer para estirpes Gram positivas quer para as estirpes Gram negativas, enquanto que à direita se agrupam os testados especificamente para as Gram positivas. Assim, entre Julho/89 e Junho/90, para as ITU's no Hospital Distrital de V. N. Famalicão, havia um número pequeno de resistências às cefalosporinas de 3ª geração, quinolonas, vancomicina e à fosfomicina. No segundo período (Julho/91 a Junho/92), mantinham-se os baixos níveis de resistência para as cefalosporinas de 3ª geração, quinolonas, vancomicina e fosfomicina, mas também havia poucas resistências para os aminoglicosídeos, cotrimoxazol, tetraciclina e macrólidos. O número de resistências era elevado, em ambos os períodos, para as penicilinas, amoxicilina e ácido clavulânico, cefalosporinas de 1ª geração e nitrofurantóina.

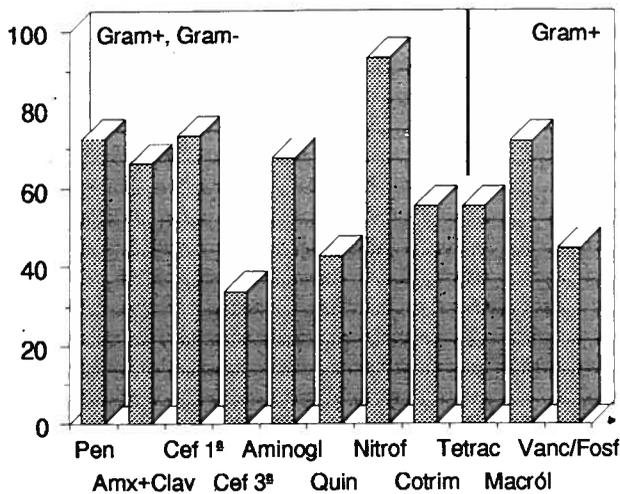
DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

O Hospital Distrital de V. N. Famalicão, integrado no nível II da nossa rede hospitalar, tem uma lotação de 221 camas. Em 1989 teve 11.091 internamentos, em 1990 teve 11.160, em 1991 teve 9.139 e em 1992 contou com 8.836 internamentos (3 e 4).

Foi estimado, em vários estudos publicados, uma taxa de incidência de 2,39 casos de ITU's nosocomiais em cada 100 admissões hospitalares agudas (5 e 6), prolongando estas em média a estadia hospitalar em cerca de 2 dias (7 e 8).

Pretende-se conhecer as características da população microbiana responsável pelas infecções do tracto urinário (ITU) neste hospital, o seu espectro de sensibilidade aos

A - Período de Julho /89 a Junho/90



B - Período de Julho /91 a Junho/92

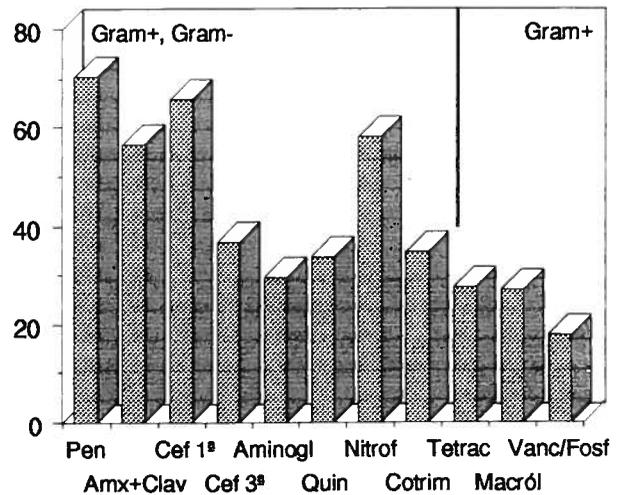
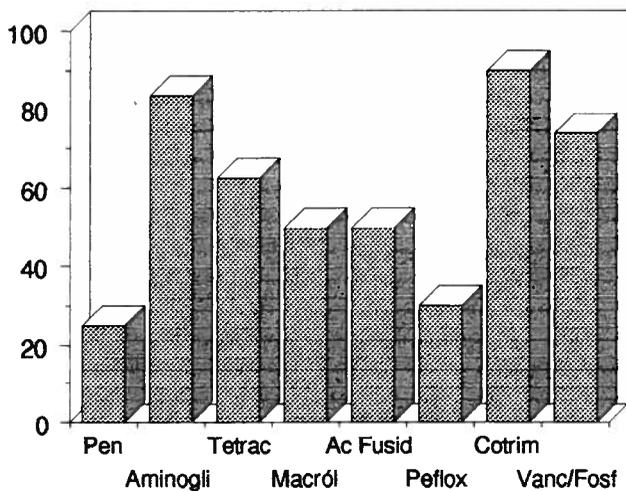


Fig. 6 A e B - Padrões de sensibilidade dos Estafilococos spp.

A - Período de Julho /89 a Junho/90 (n=9)



B - Período de Julho /91 a Junho/92 (n=25)

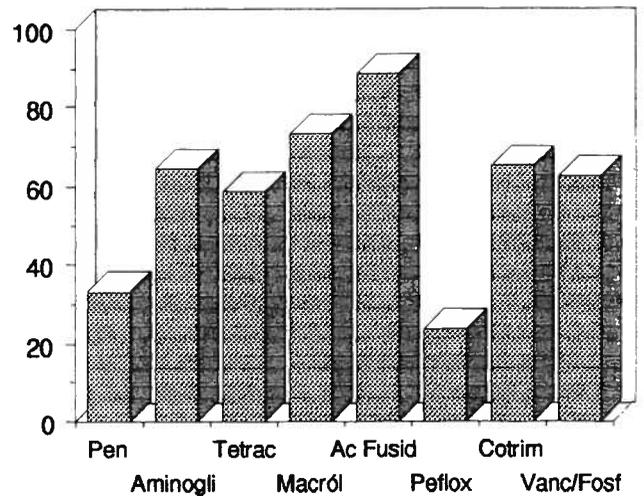


Fig. 7 A e B - Padrões de resistência aos antimicrobianos.

quimioterápicos e observar a evolução no tempo destes dois parâmetros. Isto para se tentar definir qual(is) o(s) antimicrobiano(s) mais eficaz(es), em termos de benefício/custos/resistências, para o tratamento das ITU's.

Os autores fizeram a análise dos pedidos de exame bacteriológico da urina pelos diversos Serviços do referido Hospital entre Julho/89 - Junho/90 e Julho/91 - Junho/92. No primeiro período estudaram-se 812 amostras e no segundo 793. Destas isolaram-se, respectivamente, 296 e 267 estirpes patogénicas. Faz-se notar que a amostra engloba as infecções adquiridas na comunidade e que foram causa principal ou associada de internamento e as adquiridas em meio intra-hospitalar.

A *Escherichia coli*, as espécies de *Pseudomonas*, de *Enterococos*, de *Proteus* e de *Klebsiella*, o *Enterobacter*

aerogenes e o *Citrobacter freundii* compreendem mais de 90% da população microbiana responsável pelas ITU's no Hospital Distrital de V. N. Famalicão.

Com excepção dos *Estafilococos coagulase negativa*, que tiveram um aumento significativo, não se observaram diferenças estatísticas na população entre os dois períodos estudados. O aumento do número de *Estafilococos coagulase negativa* no segundo período não ficou a dever-se nem a um Serviço apenas, nem a uma época do ano específica, nem a um determinado sexo ou grupo etário. A revisão dos casos de isolamento desta estirpe não mostrou qualquer preponderância destes parâmetros, pelo que não pode ser explicada.

A prevalência das estirpes isoladas é sensivelmente igual ao que está relatado na literatura para uma população hospitalar⁹.

Seguidamente foram elaborados os padrões de sensibilidade para cada estirpe isolada e para cada período de tempo. Destes, seleccionaram para discussão, por falta de espaço, apenas os respeitantes a quatro agentes que, por vários motivos, consideraram como mais importantes na patogenia das ITU's no nosso Hospital. A *Escherichia coli*, porque é a espécie mais frequentemente responsável pelas ITU's, quer nas nossas amostras quer na literatura⁹. As várias espécies de *Proteus* são também muito importantes na patogenia destas infecções, mantendo-se praticamente constantes nos dois períodos. As *Pseudomonas* spp, porque são estirpes muito frequentes na nossa população hospitalar e porque portam consigo o respeito de todos os clínicos que têm que tratar as infecções por elas causadas. Por último, os *Estafilococos* spp, pelo aumento que se verificou de um período para o outro.

Os padrões de sensibilidade da *Escherichia coli* e das espécies de *Proteus* mostraram existir uma boa resposta destas às cefalosporinas de 3ª geração, aminoglicosídeos, quinolonas e cotrimoxazol. A primeira apresentava também uma boa sensibilidade para a nitrofurantoína ao passo que os *Proteus* spp, isolados nos dois períodos estudados, eram-lhes todos resistentes. Demonstraram ter uma baixa sensibilidade para as penicilinas, para a associação amoxicilina com o ácido clavulânico e para as cefalosporinas de 1ª geração. Entre um período e outro não se verificaram alterações nos padrões. Em relação à baixa sensibilidade destes dois agentes para as penicilinas não é de admirar, pois isto vem-se verificando desde há algumas décadas. Na década de 1960 e princípio da de 1970, as cefalosporinas de 1ª geração eram activas contra estas estirpes. Porém, no fim da década de 70, já 25% das estirpes de *Escherichia coli* lhes eram resistentes e esta redução tem-se vindo a acentuar com o decorrer dos anos. A baixa sensibilidade destas estirpes para a associação amoxicilina com o ácido clavulânico é algo que, tal como para as cefalosporinas de 1ª geração, se tem vindo a verificar no final dos anos 80 e princípios de 90. Estamos, pois, a seleccionar as nossas estirpes.

As espécies isoladas de *Pseudomonas* mostraram uma boa sensibilidade, no primeiro período, para o azatreonam, ceftazidima, ciprofloxacina e piperacilina. Havia baixa sensibilidade para a amicacina. No segundo período, a sensibilidade manteve-se para o azatreonam e ceftazidima, baixou para a ciprofloxacina e piperacilina, e aumentou para a amicacina. Estas diferenças devem-se, muito provavelmente, ao «forte» uso no nosso Hospital da ciprofloxacina (particularmente, a sua forma oral) e, durante um certo período de tempo, da piperacilina. Ao passo que o azatreonam, a ceftazidima e os aminoglicosídeos têm sido antimicrobianos usados menos indiscriminadamente (leia-se-menos vezes), os dois primeiros pelo seu preço elevado e porque o seu uso tem que ser justificado (já que são extra-formulário hospitalar) e os segundos devido aos seus potenciais efeitos laterais. Estamos, pois e mais uma vez, a seleccionar as nossas estirpes.

Os padrões de sensibilidade dos *Estafilococos* spp são difíceis de comparar dado que no primeiro período apenas por duas vezes se isolaram *Estafilococos* coagulase negativa e no segundo período a amostra contava com 17. Não se podem, assim, tirar qualquer tipo de conclusões válidas.

Mas estaremos também neste grupo a seleccionar as nossas estirpes?

Finalmente, os padrões de resistência aos antimicrobianos mostram-nos que estas são elevadas para as penicilinas, amoxicilina e ácido clavulânico, cefalosporinas de 1ª geração e nitrofurantoína, nos dois períodos. Estes, consequentemente, não serão os antimicrobianos mais indicados para o início da terapêutica do doente hospitalizado com ITU. A nitrofurantoína, apesar de manter níveis de resistência muito elevados, diminuiu estes de um modo significativo do primeiro para o segundo períodos. Este facto resultará provavelmente de um menor uso deste fármaco quer a nível hospitalar quer a nível ambulatório.

Há um número de resistências baixo para as cefalosporinas de 3ª geração, quinolonas, aminoglicosídeos e cotrimoxazol. As tetraciclinas, os macrólidos, a vancomicina e a fosfomicina têm também um número de resistências baixo entre as bactérias Gram positivas.

Em relação ao antibiótico mais eficaz em termos de benefícios/custos/resistências para o início de tratamento do doente com ITU, temos que distinguir entre as infecções que atingem os rins e as localizadas no aparelho urinário inferior. No caso de pielonefrites agudas com temperaturas elevadas, com risco de bacteriémia e choque, em doentes com a imunidade comprometida ou com mau estado geral, deve seleccionar-se criteriosamente o agente antibacteriano. As quinolonas, as cefalosporinas de 3ª geração e os aminoglicosídeos são antimicrobianos sem um grande número de resistências tendo apenas a seu desfavor o elevado custo para os dois primeiros e a toxicidade para os últimos. O cotrimoxazol tem um baixo número de resistências, é barato e tem relativamente poucos efeitos laterais. Isto torna-o, provavelmente, no antimicrobiano mais eficaz para início de tratamento das ITU's no Hospital Distrital de Vila Nova de Famalicão.

BIBLIOGRAFIA

- 1 - POWERS JS, BILLINGS FT, BEHRENDT D et al: Antecedent factors in UTI among nursing home patients. *South Med J* 81(6):734 - 735, 1988.
- 2 - HIATT RA, FRIEDMAN GD: The frequency of kidney and urinary tract diseases in a defined population. *Kidney Int* 22:63 - 67, 1982.
- 3 - HOSPITAL DISTRITAL de V. N. de FAMALICÃO: Relatório de actividades e contas de 1991. V. N. de Famalicão, Março de 1992.
- 4 - HOSPITAL DISTRITAL de V. N. de FAMALICÃO: Relatório de actividades e contas de 1992. V. N. de Famalicão, Março de 1993.
- 5 - HALEY RW, CULVEN DH, WHITE JW et al: The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in U. S. hospitals. *Am J Epidemiol* 121:185 - 205, 1985.
- 6 - HALEY RW, CULVEN DH, WHITE JW et al: The nationwide nosocomial infections rate: A new need for vital statistics. *Am J Epidemiol* 121:159 - 167, 1985.
- 7 - PENIN GB, EHRENKRANZ NJ: Priorities for surveillance and cost-effective control of post-operative infection. *Arch Surg* 123:1305 - 1308, 1988.
- 8 - SCHECKLER WE: Hospital costs of nosocomial infections: A prospective three-month study in a community hospital. *Infect Control* 1:150 - 152, 1980.
- 9 - RUBIN RH, TOLKOFF-RUBIN NE, COTRAN RS: Urinary tract infection, pyelonephritis and reflux nephropathy. In *The Kidney: Brenner BM, Rector FC*; vol. 2, Philadelphia, WB Saunders, 1369 - 1429, 1991.