

Perfil de suscetibilidade aos antibióticos na infecção urinária dos residentes em estruturas residenciais para idosos

Rui Passadouro,¹ Raquel Fonseca,² Felícia Figueiredo,³ Maria Tomáz,⁴ Isabel Craveiro⁵

RESUMO

Objetivo: Determinar os padrões de suscetibilidade aos antibióticos e a prevalência de enterobactérias produtoras de beta-lactamases de espectro alargado (ESBL) dos isolados bacterianos de uroculturas positivas colhidas em estruturas residenciais para idosos (ERPI).

Tipo de estudo: Observacional e descritivo, com uma componente analítica.

Local: ACeS Pinhal Litoral e laboratórios de análises clínicas da sua área de influência.

Amostra: Resultados de uroculturas de amostra de urina colhidas entre junho de 2014 e junho de 2016 em 51 ERPI dos concelhos de Alcobaça, Batalha, Caldas da Rainha, Figueira da Foz, Leiria, Ourém, Pombal e Rio Maior.

Métodos: O isolamento, contagem e identificação das bactérias foi executado através do meio *Gelose chromID CPS* ou *Vitek 2* (bioMérieux). Os resultados foram classificados em suscetível (S) e resistente (R). Utilizaram-se os testes estatísticos qui-quadrado (χ^2) e o teste *t*. Aceitou-se um erro alfa de 0,05.

Resultados: *E. coli* foi a bactéria mais prevalente na amostra (48,2%), seguida pela *K. pneumoniae* (18,7%) e *P. mirabilis* (10,6%). A percentagem de enterobactérias produtoras de ESBL foi de 27,0%. A fosfomicina apresentou elevada eficácia para *E. coli* (86,6%). A amoxicilina-ácido clavulânico apresentou um nível de eficácia de 81,5% para *P. mirabilis*. As quinolonas apresentaram eficácia de 40,4%, 36,9% e 40,5%, respetivamente para *E. coli*, *K. pneumoniae* e *P. mirabilis*.

Conclusões: Foi encontrado um nível elevado de resistência aos antibióticos. No ambulatório tornam-se escassas as opções terapêuticas para o tratamento das infeções complicadas do trato urinário cujo agente infeccioso seja *E. coli* ou *K. pneumoniae*.

Palavras-chave: Infecção urinária; Resistência aos antibióticos; Lar de idosos; Enterobactérias produtoras de β -lactamases de largo espectro.

INTRODUÇÃO

O crescente aumento da resistência aos antibióticos representa um grave problema para a saúde pública mundial¹⁻² com impacto no custo dos cuidados e na segurança do doente,³ dependendo do nível de resistência, do tipo de infeção e das alternativas terapêuticas eficazes.⁴

A resistência aos antibióticos é um fenómeno natu-

ral agravado por múltiplos fatores, assumindo o consumo inadequado de antibióticos um papel determinante.^{2,5-7} Relativamente à sua utilização, a Europa comporta-se de acordo com um gradiente crescente norte-sul,^{1,8} encontrando-se Portugal entre os países com maior consumo.^{1,9} Esse consumo pode produzir não só uma maior resistência aos antibióticos a nível individual, mas também ao nível da comunidade e mesmo da região ou do país.⁸

Por outro lado, as infeções do trato urinário (ITU) são o tipo de infeção bacteriana mais frequente, sejam estas adquiridas nos hospitais, na comunidade ou nas estruturas residenciais para idosos (ERPI).¹⁰⁻¹² A preva-

1. Médico Assistente Graduado de Saúde Pública. ACeS Pinhal Litoral, ciTechCare, Leiria.

2. Médica Interna de Anestesiologia. Centro Hospitalar de Leiria.

3. Professora de Matemática. Agrupamento de Escolas Domingos Sequeira, Leiria.

4. Farmacêutica. Laboratório de Análises Clínicas Beatriz Godinho, Leiria.

5. Farmacêutica e Especialista em Farmácia Hospitalar. ACeS Pinhal Litoral, Leiria.



lência das ITU não complicadas aumenta com a idade,¹³⁻¹⁴ sendo que cerca de 50 a 60% das mulheres sofrem uma ITU durante a vida.¹⁵⁻¹⁶ Os gérmes mais prevalentes nestas infeções são as bactérias aeróbias gram-negativas, sendo a *E. coli* a responsável por cerca de 75-90% das infeções agudas do trato urinário, seguindo-se *Staphylococcus*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa*.¹⁷⁻¹⁹

Os residentes nas ERPI têm um risco acrescido de infeção e colonização por bactérias multirresistentes devido à maior prevalência de fatores de risco, nomeadamente as feridas, outras comorbilidades, hospitalizações prévias e maior consumo de antibióticos,²⁰ sendo as ITU as infeções bacterianas mais frequentes.¹¹ Assim, dos 65 aos 70 anos ocorre um aumento da incidência de ITU entre 2 a 4%, podendo ser superior a 22% depois dos 80 anos.²¹⁻²²

Os gérmes mais prevalentes nas ITU destes doentes continuam a ser as bactérias aeróbias gram-negativas, sendo a *E. coli* responsável por cerca de 64% dos casos, seguida do *E. faecalis*, *K. pneumoniae* e *P. mirabilis*.^{18,23} A taxa de resistência aos antibióticos é elevada nos residentes em ERPI.^{20,23-24} A prevalência de enterobactérias produtoras de β -lactamases de largo espectro (ESBL), nomeadamente em *E. coli* e *K. pneumoniae*, situa-se entre 6,8 e 11%.²⁵⁻²⁸ Em doentes com infeção nosocomial contraída em meio hospitalar, em Portugal, foi encontrada uma prevalência de enterobactérias produtoras de ESBL de 15,5%, sendo 3,1% de *E. coli*, 18,0% de *K. pneumoniae* e 49,4% de *E. aerogenes*.²⁹ Sabendo que a produção de ESBL é o principal mecanismo de resistência aos antibióticos β -lactâmicos, na família das *Enterobacteriaceae*, nomeadamente em *E. coli* e *K. pneumoniae*,³⁰ e atendendo à sua emergência mundial, é fundamental a realização de estudos epidemiológicos que a caracterizem.

Assim, a presente investigação teve como objetivos: i) avaliar o perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos dos principais agentes infecciosos das ITU adquiridas nas ERPI; ii) determinar a prevalência de enterobactérias produtoras de ESBL.

MATERIAL E MÉTODOS

Para o cumprimento dos objetivos propostos optou-se por um estudo observacional e descritivo, com uma componente analítica, no qual foram observados os re-

sultados laboratoriais das uroculturas efetuadas pelo laboratório de maior implantação na região Centro de Portugal. A amostra é constituída por 1.044 uroculturas positivas ($> 10^5$ unidades formadoras de colónias – UFC) de amostras de urina colhidas, em condições de assepsia, entre junho de 2014 e junho de 2016 em 51 ERPI dos concelhos de Alcobaça, Batalha, Caldas da Rainha, Figueira da Foz, Leiria, Ourém, Pombal e Rio Maior.

Considerando a definição de infeção do CDC,³¹ foram incluídos no estudo, apenas, os doentes com manifestação clínica da doença, de forma a afastar a condição de colonização, sendo que 3,5% eram doentes algaliados.

O isolamento, contagem e identificação de *E. coli*, *Enterococcus*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *P. mirabilis*, *Providencia* e *Morganella* (*Proteeae*) foi executado através do meio *Gelose chromID CPS* (bioMérieux), com incubação a 37 °C durante 18 a 24 horas. Quando este método não permitiu a identificação utilizou-se o Vitek 2 (bioMérieux). Os antibiogramas foram executados através do sistema automatizado VITEK 2, utilizando as cartas adequadas.³² Foram excluídas as amostras com mais do que um gérmem identificado.

De acordo com a metodologia do *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*,³³ os resultados foram classificados em suscetíveis (S) e resistentes (R), sendo o resultado intermédio classificado como resistente. A suscetibilidade aos antibióticos foi avaliada para os cinco gérmes mais prevalentes.

Calculou-se a probabilidade, por sexo, de falência da terapêutica empírica, ou seja, a proporção de amostras cujos isolados bacterianos eram resistentes a determinado antibiótico no total das uroculturas.

Utilizou-se a aplicação *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) para o tratamento dos dados e os testes estatísticos qui-quadrado (χ^2) e teste *t*. Relativamente à região de rejeição utilizou-se o nível de significância = 0,05, com um intervalo de confiança de 95%.

RESULTADOS

A amostra foi constituída por 1.044 uroculturas positivas, sendo 683 (65,4%) colhidas em mulheres e 361 (34,6%) em homens.

A média de idades foi de 82,3 anos ($\pm 8,9$), com um mínimo de 46 e um máximo de 100 anos, sendo 83,2

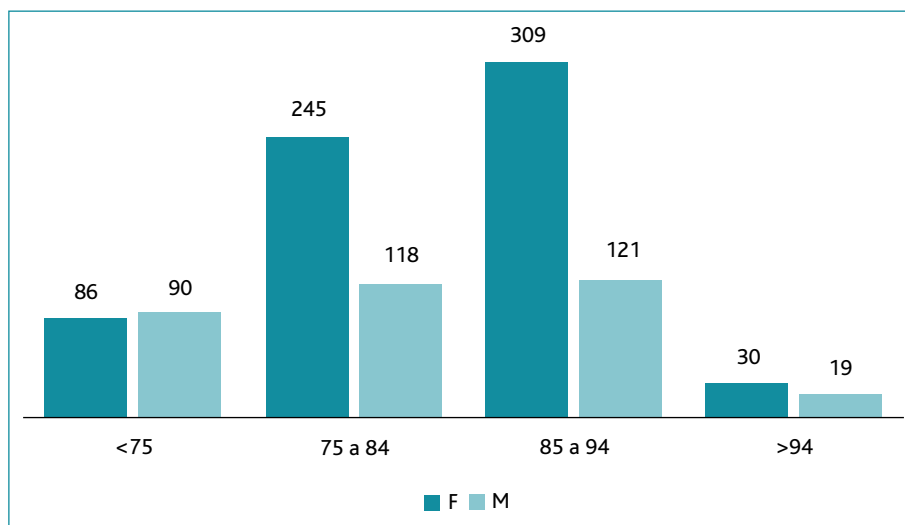


Figura 1. Distribuição da amostra de uroculturas positivas por grupo etário.

QUADRO I. Distribuição das estirpes bacterianas por sexo

Organismo	Masculino		Feminino		Total	
	n	%	n	%	N	%
<i>E. coli</i>	140	27,8	363	72,2	503	48,2
<i>K. pneumoniae</i>	52	26,7	143	73,3	195	18,7
<i>P. mirabilis</i>	50	45,0	61	55,0	111	10,6
<i>P. aeruginosa</i>	35	55,6	28	44,4	63	6,0
<i>P. stuartii</i>	29	53,7	25	46,3	54	5,2
<i>E. faecalis</i>	14	37,8	23	62,2	37	3,5
<i>M. morgani</i>	21	56,8	16	43,2	37	3,5
Outros	20	45,5	24	54,5	44	4,2
TOTAL	361	100	683	100	1.044	100

($\pm 8,1$) nas mulheres e 80,6 ($\pm 9,9$) anos nos homens [$t(1.016)=4,37$, $p<0,01$].

A distribuição da amostra de uroculturas positivas por grupo etário (Figura 1) foi superior entre os 85 a 94 anos (42,2%), seguida dos 75 a 84 anos (35,7%).

A bactéria predominante foi a *E. coli*, com 48,2%, seguida da *K. pneumoniae* com 18,7%, *P. mirabilis* com 10,6%, *P. aeruginosa* com 6,0% e *P. stuartii* com 5,2% (Quadro I).

Considerando a distribuição das cinco bactérias mais prevalentes (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* e *P. stuartii*), que representaram 88,5% da

amostra, verificou-se que a sua prevalência variava segundo o grupo etário. No entanto, a *E. coli* continuou a ser a mais prevalente em todos os grupos etários, seguida da *K. pneumoniae* (Quadro II).

A suscetibilidade aos antibióticos foi avaliada para as cinco bactérias mais prevalentes. As estirpes de *E. coli* foram suscetíveis em 86,6% à fosfomicina, 97,0% à nitrofurantoína, 73,2% à gentamicina, 54,3% a cefuroxima axetil e 100% ao imipenem. Relativamente à associação amoxicilina+ácido clavulânico e à ciprofloxacina,

a suscetibilidade foi de 53,79% e 40,4%, respetivamente (Quadro III).

A *K. pneumoniae* apresentou (Quadro III) uma percentagem de suscetibilidade elevada ao imipenem (99,5%). Apresentou suscetibilidade de 66,2% à gentamicina e 89,0% à cefoxitina. O *P. mirabilis* apresentou uma percentagem de suscetibilidade elevada à cefotaxima (98,1%), à associação amoxicilina+ácido clavulânico (81,5%) e à cefuroxima (93,5%).

A *P. aeruginosa* apresentou 88,7% das estirpes suscetíveis à amicacina, 88,9% à gentamicina e 47,6% à ciprofloxacina. Em relação à *P. stuartii* apresentou 100% de suscetibilidade à cefotaxima e à ceftazidima, 98,1% à cefoxitina e 96,3% ao imipenem. As estirpes de *E. coli*, *K. pneumoniae* e *P. mirabilis* apresentaram taxa de suscetibilidade de 86,6%, 67,0% e 75,7%, respetivamente, à fosfomicina (Quadro III).

Calculou-se o risco de falência da terapêutica empírica das ITU dos residentes em ERPI (Quadro IV) considerando as cinco bactérias mais frequentes: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* e *P. stuartii*. Verificou-se que o risco era maior nos homens, exceto no caso do uso da ceftazidima em que a diferença não era significativa ($p>0,05$). Focando a análise nas formulações orais dos antibióticos mais usados em ambulatório verificou-se que o risco de falência da amoxicilina+ácido clavulânico era de 43,2% para as mulheres e de 61,3% para os homens ($p<0,01$), da cefuroxima



axetil era de 39,1% para as mulheres e de 58,4% para os homens ($p<0,01$) e, para a ciprofloxacina, era de 56,3% para as mulheres e de 68,3% para os homens ($p<0,01$).

A produção de ESBL foi observada em 40,6% das enterobactérias isoladas nas uroculturas, correspondendo a 36,9% das *E. coli* e a 50,0% das *K. pneumoniae* (Quadro V), sendo esta diferença significativa [$\chi^2(1)=9,91$; $p<0,01$]. Relativamente à distribuição por sexo, 64,5% eram do sexo feminino e 35,5% do sexo masculino [$\chi^2(1)=14,57$; $p<0,01$]. No total da amostra, a percentagem encontrada de enterobactérias produtoras de ESBL foi de 27,0% (282/1.044).

A percentagem de bactérias suscetíveis aos antibióticos era superior naquelas não produtoras de ESBL, quer para a *E. coli* quer para a *K. pneumoniae* ($p<0,01$), com exceção da nitrofurantoína para *E. Coli* ($p>0,05$) e para a fosfomicina no caso da *K. pneumoniae* ($p>0,05$) (Quadro V), em que não se registou diferença significativa.

DISCUSSÃO

Foi possível identificar algumas limitações no presente estudo, nomeadamente na constituição da amostra. Foi consultada a base de dados de apenas um laboratório da comunidade; no entanto, este tem uma grande cobertura da área territorial, incidindo o estudo em 51 ERPI, onde foram colhidas 1.044 amostras de urina.

Apesar de se incluírem apenas uroculturas provenientes de ERPI e de doentes com sinais clínicos de doenças, não foi possível identificar as comorbilidades

em que circunstâncias tinham sido prescritas, se após insucesso terapêutico se previamente ao tratamento da infeção, especificamente no homem, nas infeções complicadas ou recidivantes da mulher adulta e na pielonefrite. Não foi possível identificar há quanto tempo se encontravam institucionalizados.

A amostra em estudo foi constituída essencialmente por mulheres (65,4%), situação concordante com a bibliografia disponível.^{16,18,23}

QUADRO II. Distribuição das estirpes bacterianas por grupo etário

	Grupo Etário								Total	
	< 75		75 a 84		85 a 94		≥ 95			
	n	%	n	%	n	%	n	%	N	%
<i>E. coli</i>	77	43,8	178	49,0	220	51,2	20	40,8	495	48,6
<i>K. pneumoniae</i>	36	20,5	72	19,8	77	17,9	7	14,3	192	18,9
<i>P. mirabilis</i>	15	8,5	42	11,6	41	9,5	7	14,3	105	10,3
<i>P. aeruginosa</i>	14	8,0	17	4,7	24	5,6	3	6,1	58	5,7
<i>P. stuartii</i>	11	6,3	14	3,9	24	5,6	2	4,1	51	5,0
TOTAL	153	86,9	323	89,0	386	89,8	39	79,6	901	88,5

QUADRO III. Percentagem de estirpes sensíveis por antibiótico

	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. stuartii</i>
Antibióticos	n=501	n=194	n=108	n=62	n=54
<i>Ampicilina</i>	28,5	Rn	39,8	Rn	Rn
<i>Amoxicilina-ác.clav</i>	53,7	41,8	81,5	Rn	Rn
<i>Ceftazidima</i>	65,0	54,9	95,5	66,1	100
<i>Cefuroxima axetil</i>	54,3	51,0	93,5	Rn	82,4
<i>Cefotaxima</i>	65,9	56,2	98,1	Rn	100
<i>Cefoxitina</i>	74,6	89,0	87,9	Rn	98,1
<i>Imipenem</i>	100	99,5	66,4	57,1	96,3
<i>Gentamicina</i>	73,2	66,2	85,6	88,9	--
<i>Amicacina</i>	--	--	--	88,7	--
<i>Nitrofurantoína</i>	97,0	--	Rn	--	--
<i>Cotrimoxazol</i>	48,1	52,4	50,7	Rn	71,0
<i>Ciprofloxacina</i>	40,4	36,9	40,5	47,6	33,3
<i>Fosfomicina</i>	86,6	67,0	75,7	--	--

Legenda: Rn = Resistência natural; -- = não disponível; Amoxicilina-ác.clav = Amoxicilina+ácido clavulânico.

QUADRO IV. Risco (%) de falência da terapêutica empírica segundo o sexo

	Feminino	Masculino	p-Value
Ampicilina	75,2	85,1	$\chi^2(1)=10,78; p<0,01^*$
Amoxicilina-ác.clav	43,2	61,3	$\chi^2(1)=24,31; p<0,01^*$
Ceftazidima	29,4	35,4	$\chi^2(1)=3,48; p>0,05$
Cefuroxima axetil	39,1	58,4	$\chi^2(1)=27,61; p<0,01^*$
Cefotaxima	27,7	35,3	$\chi^2(1)=5,06; p<0,05^*$
Cefoxitina	16,7	24,0	$\chi^2(1)=6,21; p<0,05^*$
Gentamicina	26,1	37,9	$\chi^2(1)=13,53; p<0,01^*$
Nitrofurantoina	34,4	47,2	$\chi^2(1)=12,77; p<0,01^*$
Cotrimoxazol	46,7	58,3	$\chi^2(1)=7,39; p<0,01^*$
Ciprofloxacina	56,3	68,3	$\chi^2(1)=12,34; p<0,01^*$
Fosfomicina	21,0	28,1	$\chi^2(1)=5,23; p<0,05^*$

Baseado nos 5 patógenos mais frequentes: *E. coli*; *K. pneumoniae*; *P. mirabilis*; *P. aeruginosa*; *P. stuartii*.; p-Value = Teste estatístico de qui-quadrado; * = Diferença significativa; Amoxicilina-ác.clav = Amoxicilina+ácido clavulânico.

Das *E. coli* 35,5% eram produtoras de ESBL e, relativamente à *K. pneumoniae*, essa proporção era de 50,0%. A percentagem de bactérias produtoras de ESBL, na presente amostra, foi de 27,0%. Esta prevalência foi superior à referida na literatura consultada, que refere valores entre 6,8 e 15,5%,^{25-26,28} mas mais próxima da encontrada, em 2014, em amostras colhidas de doentes em salas de emergência.³⁴

Apesar de a bactéria mais prevalente ter sido a *E. coli* (48,2%), a sua prevalência era inferior à encontrada em outras amostras colhidas em ERPI, que se situava entre 65% e 71%.^{23,35} No entanto, se atendermos à sua prevalência no sexo feminino (72,2%), esse valor fica mais aproximado da evidência encontrada na literatura referida.

A *K. pneumoniae* (18,7%), a *P. mirabilis* (10,6%) e a *P. aeruginosa* (6%), pelo contrário, tinham uma prevalência superior à encontrada nos mesmos estudos. Esta situação tem impacto decisivo na seleção da antibioterapia empírica, já que esta se baseia no conhecimento da prevalência relativa das bactérias responsáveis pela infeção.

O nível de resistência aos antibióticos é outro dos fatores a considerar na seleção da terapêutica, provavelmente o mais decisivo, pelo que importa conhecer os

padrões de resistência e de suscetibilidade de uma determinada região.^{18,36}

A *E. coli* apresentava, *in vitro*, percentagem de suscetibilidade elevada à fosfomicina (86,6%) e nitrofurantoina (97,0%). Uma vez que a nitrofurantoina exige cuidados especiais quando prescrita a idosos, pode a fosfomicina representar uma opção valiosa nas ITU não complicadas, atendendo à emergência das resistências aos antibióticos.¹⁹ Por outro lado, a percentagem de estirpes suscetíveis às quinolonas, representadas pela ciprofloxacina (40,4%), era inferior à encontrada noutros estudos,^{19,23} sendo considerada muito baixa, o que poderá justificar-se quer pela presença de *E. Coli* produtora de ESBL, em que o nível de suscetibilidade era apenas de 1,6%, quer por outro tipo de resistências associadas ao seu uso excessivo,^{1,9} inviabilizando a seleção das quinolonas para tratamento das ITU neste tipo de doentes. Ainda relativamente à *E. coli*, considerando as cefalosporinas de 2ª e 3ª geração,

verificaram-se níveis de suscetibilidade entre 54,3% (cefuroxima axetil) e 78,6% (cefoxitina), sendo apenas esta última opção na terapêutica da *E. coli* em ERPI. Mais uma vez, estes níveis de suscetibilidade poderão estar relacionados com a produção de ESBL, uma vez que estirpes produtoras de ESBL apresentam maior resistência que as não produtoras.

A *K. pneumoniae*, com uma prevalência de 18,7% nas ITU, apresentava níveis de suscetibilidade baixos para os antibióticos testados, com exceção da cefoxitina (89%) e imipenem (99,5%). Estes níveis baixos de suscetibilidade, que vão no sentido do aumento da prevalência das estirpes resistentes nos últimos anos,² parecem estar relacionados também com a presença de estirpes produtoras de ESBL (52,5%), já que os níveis de suscetibilidade eram significativamente inferiores ($p<0,05$) relativamente às não produtoras.

O *P. mirabilis* representava 10,6% do total dos isolados, mas 14,3% acima dos 95 anos. Apresentava uma baixa percentagem de suscetibilidade à ciprofloxacina (40,5%), que não deve ser opção para terapêutica empírica, mas elevada suscetibilidade à amoxicilina+ácido clavulânico (81,5%) e à cefuroxima axetil (93,5%). O *P. mirabilis* era suscetível à ceftazidima e à cefotaxima


QUADRO V. Percentagem (%) de estirpes sensíveis por antibiótico e produção de ESBL

	<i>Escherichia coli</i>			<i>Klebsiella pneumoniae</i>		
	ESBL Neg.	ESBL Pos.	p-Value	ESBL Neg.	ESBL Pos.	p-Value
Antibióticos	n=316	n=185		n=48	n=53	
Ampicilina	44,9	0,5	$\chi^2(1)=112,7; p<0,01^*$	Rn	Rn	---
Amox-clav	74,1	18,9	$\chi^2(1)=142,6; p<0,01^*$	71,1	12,4	$\chi^2(1)=68,86; p<0,01^*$
Ceftazidima	98,4	8,6	$\chi^2(1)=414,8; p<0,01^*$	96,9	13,4	$\chi^2(1)=136,7; p<0,01^*$
Cefuroxima ax.	85,8	0,5	$\chi^2(1)=341,4; p<0,01^*$	88,7	12,4	$\chi^2(1)=112,9; p<0,01^*$
Cefotaxima	99,1	9,2	$\chi^2(1)=419,1; p<0,01^*$	99,0	13,4	$\chi^2(1)=144,2; p<0,01^*$
Cefoxitina	86,5	54,1	$\chi^2(1)=63,18; p<0,01^*$	93,7	84,4	$\chi^2(1)=4,228; p<0,05^*$
Gentamicina	86,4	51,4	$\chi^2(1)=73,47; p<0,01^*$	92,8	39,2	$\chi^2(1)=62,09; p<0,01^*$
Nitrofurantoina	97,8	95,7	$\chi^2(1)=1,770; p>0,05$	27,8	15,5	$\chi^2(1)=4,376; p<0,05^*$
Cotrimoxazol	61,1	25,6	$\chi^2(1)=41,77; p<0,01^*$	83,3	21,4	$\chi^2(1)=54,58; p<0,01^*$
Ciprofloxacina	63,3	1,6	$\chi^2(1)=184,1; p<0,01^*$	58,8	15,5	$\chi^2(1)=38,95; p<0,01^*$
Fosfomicina	92,3	76,8	$\chi^2(1)=23,77; p<0,01^*$	60,0	68,0	$\chi^2(1)=1,273; p>0,05$
Bactérias produtoras de ESBL (<i>E. coli</i> e <i>K. pneumoniae</i>) = 695; ESBL Neg. 413 (59,4%); ESBL Pos. 282 (40,6%)						

Legenda: ESBL Neg. = Não produtor de ESBL; ESBL Pos. = Produtor de ESBL; AX. = axetil; Amox-Clav = amoxicilina+ácido clavulânico; n = número de isolados; p-Value = Teste estatístico de qui-quadrado; * = Diferença significativa; Rn = Resistência natural.

em 95,5% e 98,1% dos isolados, respetivamente. Os níveis de suscetibilidade encontrados nestes doentes, residentes em ERPI, são sobreponíveis aos encontrados em doentes da comunidade num estudo efetuado na mesma região em 2014.¹⁸

Relativamente ao risco da falência da terapêutica empírica, segundo o sexo, verifica-se que é significativamente maior para os homens do que para as mulheres, com exceção da ceftazidima, onde esse risco é de 29,4% para as mulheres e de 35,4% para os homens ($p>0,05$). O maior nível de resistência aos antibióticos em ITU em idoso do sexo masculino também foi verificado noutros estudos;²³ no entanto, carece de validação externa mais alargada devido à variabilidade das resistências segundo o local, o tipo de doentes e suas comorbilidades. Ainda assim, existe plausibilidade para o achado, se se considerarem as comorbilidades associadas aos idosos do sexo masculino, nomeadamente as associadas ao uso das sondas vesicais, frequentes neste grupo etário.³⁷⁻⁴⁰

As ESBL têm a particularidade de não serem ativas contra as cefamicinas, de que é exemplo a cefoxitina.⁴¹ No presente estudo esta característica não se confir-

mou, nem com a *E. coli* nem com a *K. pneumoniae*, existindo diferença significativa de suscetibilidade ($p<0,05$) entre estirpes produtoras e não produtoras de ESBL, o que supõe a existência de outros mecanismos de resistência.

CONCLUSÕES

As bactérias mais frequentes nas ITU dos residentes em ERPI eram a *E. coli* (48,2%), seguida da *K. pneumoniae* (18,7%) e do *P. mirabilis* (10,6%). A prevalência de enterobactérias produtoras de ESBL era de 27,0%, sendo que 36,9% das *E. coli* e 50,0% das *K. pneumoniae* eram produtoras de ESBL.

O risco de falência da terapêutica empírica das ITU, devida a resistência, era superior nos homens, relativamente às formulações orais dos antibióticos testados e disponíveis em ambulatório, nomeadamente amoxicilina+ácido clavulânico, cefuroxima axetil e ciprofloxacina. Por outro lado, a fosfomicina, que apresentava um risco de falência, por resistência, de 21,0% nas mulheres, pode ser uma alternativa válida nas ITU não complicadas.



Em termos globais e atendendo à indisponibilidade, no ambulatório em Portugal, de antibióticos com formulações injetáveis, são escassas as opções terapêuticas para o tratamento das ITU complicadas cujo agente infeccioso seja *E. coli* ou *K. pneumoniae*, uma vez que a percentagem de isolados suscetíveis aos antibióticos disponíveis em ambulatório era inferior a 60,0%.

Salienta-se, ainda, que tanto a nitrofurantoína como a fosfomicina não têm penetração parenquimatosa, pelo que não são apropriadas ao tratamento de infeções altas (pielonefrites) ou infeções prostáticas.

AGRADECIMENTOS

Ao Laboratório de Análises Clínicas Beatriz Godinho pela cedência dos dados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet*. 2005;365(9459):579-87.
- Loureiro RJ, Roque F, Rodrigues AT, Herdeiro MT, Ramalheira E. O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução [Use of antibiotics and bacterial resistances: brief notes on its evolution]. *Rev Port Saúde Pública*. 2016;34(1):77-84. Portuguese
- Martins MI, Franco MJ, Duarte JC. Um estudo caso sobre os custos das infeções no Centro Hospitalar Cova da Beira [The cost of the infections at the Centro Hospitalar Cova da Beira: a case study]. *Rev Referência*. 2007;11(4):79-90. Portuguese
- Rice LB. The clinical consequences of antimicrobial resistance. *Curr Opin Microbiol*. 2009;12(5):476-81.
- World Health Organization. Medicines use in primary health care in developing and transitional countries: fact book summarizing results from studies reported between 1990 and 2006 [Internet]. Geneva: WHO; 2009. Available from: https://www.who.int/medicines/publications/primary_care_8April09.pdf
- Lu Y, Hernandez P, Abegunde D, Edejer T. The world medicines situation 2011: medicine expenditures [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2011. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18767en/s18767en.pdf>
- Shorr AF. Epidemiology and economic impact of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*: review and analysis of the literature. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(9):751-68.
- Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis*. 2014;14:13.
- Ramalinho I, Ribeirinho M, Vieira I, Cabrita J. A evolução do consumo de antibióticos em ambulatório em Portugal Continental 2000-2009 [Evolution of outpatient antibiotic use in Mainland Portugal 2000-2009]. *Acta Med Port*. 2012;25(1):20-8. Portuguese
- Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol*. 2010;7(12):653-60.
- Velez MC, Sebesta EM, Cooper KL. Lower urinary tract infections in the elderly. *Curr Bladder Dysfunct Rep*. 2015;10(4):370-5.
- Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med*. 2002;113 Suppl 1A:5S-13S.
- Suskind AM, Saigal CS, Hanley JM, Lai J, Setodji CM, Clemens JQ. Incidence and management of uncomplicated recurrent urinary tract infections in a national sample of women in the United States. *Urology*. 2016;90:50-5.
- Schaeffer AJ, Nicolle LE. Urinary tract infections in older men. *N Engl J Med*. 2016;374(22):2192.
- Griebing TL. Urologic diseases in america project: trends in resource use for urinary tract infections in men. *J Urol*. 2005;173(4):1288-94.
- Matulay JT, Mlynarczyk CM, Cooper KL. Urinary tract infections in women: pathogenesis, diagnosis, and management. *Curr Bladder Dysfunct Rep*. 2016;11(1):53-60.
- Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol*. 2008;54(5):1164-75.
- Passadouro R, Fonseca R, Figueiredo F, Lopes A, Fernandes C. Avaliação do perfil de sensibilidade aos antibióticos na infeção urinária da comunidade [Evaluation of the antimicrobial susceptibility of community-acquired urinary tract infection]. *Acta Med Port*. 2014;27(6):737-42. Portuguese
- Kresken M, Pfeifer Y, Hafner D, Wresch R, Körber-Irrgang B. Occurrence of multidrug resistance to oral antibiotics among *Escherichia coli* urine isolates from outpatient departments in Germany: extended-spectrum β -lactamases and the role of fosfomycin. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;44(4):295-300.
- van der Donk CF, Schols JM, Schneiders V, Grimm KH, Stobberingh EE. Antibiotic resistance, population structure and spread of *Staphylococcus aureus* in nursing homes in the Euregion Meuse-Rhine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32(11):1483-9.
- Nicolle LE. Resistant pathogens in urinary tract infections. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(7 Suppl):S230-5.
- Gibson W, Wagg A. Urinary tract infections in the elderly. *Curr Bladder Dysfunct Rep*. 2015;10(3):222-6.
- Fagan M, Lindbæk M, Grude N, Reiso H, Romøren M, Skaare D, et al. Antibiotic resistance patterns of bacteria causing urinary tract infections in the elderly living in nursing homes versus the elderly living at home: an observational study. *BMC Geriatr*. 2015;15:98.
- Ikram R, Psutka R, Carter A, Priest P. An outbreak of multi-drug resistant *Escherichia coli* urinary tract infection in an elderly population: a case-control study of risk factors. *BMC Infect Dis*. 2015;15:224.
- Freitas F, Ribeiro JM, Queirós AM, Silva M. Frequência de isolados clínicos de *Escherichia coli* produtores de β -lactamases de largo espectro. *Bioanálise*. 2006;11(2):90-3.
- Stuart RL, Kotsanas D, Webb B, Vandergraaf S, Gillespie EE, Hogg GG, et al. Prevalence of antimicrobial-resistant organisms in residential aged care facilities. *Med J Aust*. 2011;195(9):530-3.
- Hogardt M, Proba P, Mischler D, Cuny C, Kempf VA, Heudorf U. Current prevalence of multidrug-resistant organisms in long-term care facilities in the Rhine-Main district, Germany, 2013. *Euro Surveill*. 2015;20(26):ID21171.
- Blom A, Ahl J, Månsson F, Resman F, Tham J. The prevalence of ESBL-



- producing Enterobacteriaceae in a nursing home setting compared with elderly living at home: a cross-sectional comparison. *BMC Infect Dis.* 2016;16:111.
29. Bouchillon SK, Johnson BM, Hoban DJ, Johnson JL, Dowzicky MJ, Wu DH, et al. Determining incidence of extended spectrum β -lactamase producing Enterobacteriaceae, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 38 centres from 17 countries: the PEARLS study 2001-2002. *Int J Antimicrob Agents.* 2004;24(2):119-24.
30. Wilke MS, Lovering AL, Strynadka NC. β -Lactam antibiotic resistance: a current structural perspective. *Curr Opin Microbiol.* 2005;8(5):525-33.
31. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control.* 1988;16(3):128-40.
32. Pincus DH. Microbial identification using the bioMérieux Vitek 2 system. In: Miller MJ, editor. *Encyclopedia of rapid microbiological methods.* Hazelwood: bioMérieux; 2006.
33. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Harmonization of breakpoints for existing antimicrobial agents (EUCAST SOP 2.2) [Internet]. Basel: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 2016. Available from: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/EUCAST_SOPs/EUCAST_SOP_2.2_Setting_breakpoints_existing_agents_20161121.pdf
34. Magalhães S, Roxo I, Ramalheira E, Ferreira S. Surveillance of ESBL-Producing isolates causing urinary tract infections, in elderly, in Aveiro, Portugal. *Adv Clin Med Microbiol.* 2016;1(1).
35. Mahesh E, Medha Y, Indumathi VA, Kumar PS, Khan MW, Punith K. Community-acquired urinary tract infection in the elderly. *Br J Med Pract.* 2011;4(1):a406.
36. Baerheim A. Empirical treatment of uncomplicated cystitis. *Scand J Prim Health Care.* 2012;30(1):1-2.
37. Gurwitz JH, DuBeau C, Mazor K, Sreedhara M, Lemay C, Spenard A, et al. Use of indwelling urinary catheters in nursing homes: implications for quality improvement efforts. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64(11):2204-9.
38. Heudorf U, Gasteyer S, Müller M, Samoiski Y, Serra N, Westphal T. Prevention and control of catheter-associated urinary tract infections: implementation of the recommendations of the Commission for Hospital Hygiene and Infection Prevention (KRINKO) in nursing homes for the elderly in Frankfurt am Main, Germany. *GMS Hyg Infect Control.* 2016;11:Doc15.
39. Jameson JL, Kasper D, Hauser S, Longo D, Fauci A, Loscalzo J. *Harrison's principles of internal medicine.* 19th ed. New York: McGraw-Hill; 2015. ISBN 9780071802154
40. Caramujo N, Carvalho M, Caria H. Prevalência da algiação sem indicação: um factor de risco evitável [Prevalence of inappropriate urinary catheterization: a preventable risk factor]. *Acta Med Port.* 2011;24(S2):517-22. Portuguese
41. Steward CD, Rasheed JK, Hubert SK, Biddle JW, Raney PM, Anderson GJ, et al. Characterization of clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from 19 laboratories using the National Committee for Clinical Laboratory Standards extended-spectrum β -lactamase detection methods. *J Clin Microbiol.* 2001;39(8):2864-72.

COMISSÃO DE ÉTICA

Parecer favorável da Comissão de Ética para a Saúde da ARS Centro.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Os autores declaram ter garantido a confidencialidade e o anonimato dos participantes.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não ter quaisquer conflitos de interesse.

FINANCIAMENTO

Os autores declaram não ter recebido subsídios ou bolsas para a elaboração do artigo.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Rui Passadouro

E-mail: rmfonseca@arscentro.min-saude.pt

<https://orcid.org/0000-0002-7766-576X>

Recebido em 30-09-2017

Aceite para publicação em 24-04-2019



ABSTRACT

SUSCEPTIBILITY PROFILE TO ANTIBIOTICS THAT CAUSE URINARY TRACT INFECTIONS OF THE ELDERLY IN NURSING HOMES

Objective: This study aims to determine the susceptibility patterns in response to the antibiotics and the prevalence of *Enterobacteriaceae* that secrete ESBL from the bacterial isolates of positive urine cultures, collected from nursing homes residents.

Design: An observational and descriptive study, with an analytical component.

Local: ACeS Pinhal Litoral and laboratories of clinical analysis of the area of influence.

Population: Results of urine sample cultures collected between June 2014 and June 2016 in 51 ERPI of the municipalities of Alcobaça, Batalha, Caldas da Rainha, Figueira da Foz, Leiria, Ourém, Pombal and Rio Maior.

Methods: Isolation, counting, and identification of the bacteria were performed through Gelose chromID CPS or Vitek 2 (bio-Mérieux). The results were classified as susceptible (S) and resistant (R). Used chi-square (χ^2) and t-test. $\alpha=0.05$.

Results: *E. coli* was the most prevalent bacterium in the sample (48.2%), followed by *K. pneumoniae* (18.7%) and *P. mirabilis* (10.6%). The percentage of enterobacteria ESBL producer was 27.0%. Fosfomicin showed high efficacy for *E. coli* (86.6%). Amoxicillin-clavulanic acid had an 81.5% efficacy level for *P. mirabilis*. The quinolones presented efficacy of 40.4%, 36.9%, and 40.5%, respectively for *E. coli*, *K. pneumoniae*, and *P. mirabilis*.

Conclusions: A high level of antibiotic resistance was found. In the outpatient clinic, the treatment of complicated urinary tract infections by *E. coli* or *K. pneumoniae* has given the available therapeutic options is difficult.

Keywords: Urinary tract infections; Antibiotic resistance; Nursing homes; ESBL.
