



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FACULDADE DE CEILÂNDIA

CURSO DE FARMÁCIA

ANA CAROLLINE SOUSA LIMA

**ANÁLISE DO PERFIL DE RESISTÊNCIA DE ENTEROBACTÉRIAS ISOLADAS
EM UROCULTURA NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA**

BRASÍLIA, 2019

ANA CAROLLINE SOUSA LIMA

**ANÁLISE DO PERFIL DE RESISTÊNCIA DE ENTEROBACTÉRIAS ISOLADAS
EM UROCULTURA NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA**

Monografia de Conclusão de Curso
apresentada como requisito parcial
para obtenção do grau de
Farmacêutico pela Universidade de
Brasília, Faculdade de Ceilândia.

Orientadora: Profa. Dra. Thaís Alves da Costa Lamounier

BRASÍLIA, 2019

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

L AN532a Lima, Ana Caroline Sousa
Análise do perfil de resistência de Enterobactérias
isoladas em urocultura no Hospital Universitário de Brasília
/ Ana Caroline Sousa Lima; orientador Thais Alves da
Costa Lamounier. -- Brasília, 2019.
44 p.

Monografia (Graduação - Farmácia) -- Universidade de
Brasília, 2019.

1. Perfil de resistência. 2. Infecção do trato urinário.
3. Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos. I.
Lamounier, Thais Alves da Costa, orient. II. Título.

ANA CAROLLINE SOUSA LIMA

**ANÁLISE DO PERFIL DE RESISTÊNCIA DE ENTEROBACTÉRIAS ISOLADAS
EM UROCULTURA NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA**

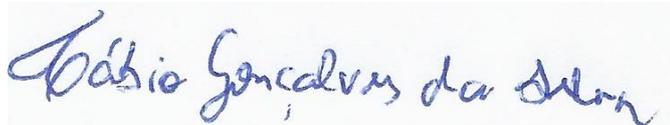
BANCA EXAMINADORA



Orientador: Profa. Dra. Thaís Alves da Costa Lamounier
(Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia – UnB/FCE)



Prof. Dr. Rodrigo Haddad
(Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia – UnB/FCE)



M.e. Fábio Gonçalves da Silva
(Universidade de Brasília – Faculdade de Medicina – UnB/ Câmpus Darcy Ribeiro)

BRASÍLIA, 2019

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de dizer “Obrigada Deus pois até aqui me trouxeste”, nada disso seria possível se não estivesse ao meu lado me dando forças para percorrer o caminho. Pedi ao Senhor que me permitisse entrar nesta Universidade e aqui estou, me tornando farmacêutica.

Dedico este parágrafo ao meus amados pais, Raquel e Ronaldo, não teria conseguido terminar esta graduação se não fosse por vocês, obrigada por acreditarem em mim e por todo suporte emocional e financeiro, sei que sacrificaram muito para tornarem meus sonhos realidade. A Gabriela, minha irmã querida, obrigada pelo apoio e paciência. Sem vocês nada disso poderia ter se concretizado.

Aos meus amigos que tanto me socorreram, em especial, Amanda Miranda, eu sempre soube que podia contar com você, te agradeço por ter ouvido todas as reclamações, choros e crises de ansiedade, minha irmã e amiga. Ao Sthevam e Adriana, não poderia ter encontrado amigos mais sensacionais, dividiram o peso comigo ao longo da estrada. A Daniela de Jesus, minha discipuladora amada, obrigada pelos conselhos e não ter deixado eu desistir, você é inspiradora!

E ao meu time do início ao fim, Isaque, Kamila e Gabriel, dividimos dores e alegrias durante essa graduação, foram 5 anos de aprendizado e amadurecimento, vocês estarão em meu coração sempre!

Agradeço também ao pessoal do Laboratório de Microbiologia do Hospital Universitário de Brasília, muito gentis e colaborativos.

Meu muito obrigada, deixo ao Fábio que me ajudou em diversos momentos, sempre tão prestativo! E para a Prof.^a Dra. Thaís Alves da Costa Lamounier por ter aceitado meu convite para realização deste trabalho.

RESUMO

A infecção do trato urinário (ITU) é caracterizada pela colonização de bactérias no aparelho urinário. A ITU é classificada de acordo com a área que atinge ocorre a colonização de bactérias no aparelho urinário, em cistite e pielonefrite, de localização baixa e alta, respectivamente. Os agentes causadores de ITU geralmente são bactérias gram-negativas, tais como *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*. Ao longo das décadas, o tratamento das infecções bacterianas tem se dificultado frente a disseminação de genes de resistência entre as bactérias e conseqüentemente, resultando na elevação das taxas de resistência aos antibióticos. O objetivo desse estudo foi avaliar o perfil de resistência das cepas de *E.coli* e *K. pneumoniae* através dos dados obtidos pelo teste de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA), realizados no Hospital Universitário de Brasília (HUB). Os resultados encontrados mostraram que os isolados nosocomiais de *E.coli* e *K. pneumoniae* possuíam um maior perfil de resistência aos antimicrobianos quando comparados aos isolados ambulatoriais destas cepas.

Palavras-chaves: perfil de resistência, teste de sensibilidade aos antimicrobianos, infecção do trato urinário, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*.

ABSTRACT

Urinary tract infection (UTI) is characterized by the colonization of bacteria in the urinary tract. The ITU is classified according to the area that reaches the colonization of bacteria in the urinary tract, in cystitis and pyelonephritis, of low and high location, respectively. The causative agents of UTIs are generally gram-negative bacteria, such as *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. Over the decades, the treatment of bacterial infections has been hampered by the spread of resistance genes among bacteria and, consequently, resulting in the elevation of antibiotic resistance rates. The objective of this study was to evaluate the resistance profile of strains of *E.coli* and *K. pneumoniae* through data obtained by the antimicrobial susceptibility test (TSA), performed at the University Hospital of Brasília (HUB). The results showed that the nosocomial isolates of *E. coli* and *K. pneumoniae* had a higher antimicrobial resistance profile when compared to the outpatient isolates of these strains.

Keywords: resistance profile, antimicrobial susceptibility test, urinary tract infection, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*.

LISTA DE SIGLAS

BGN	Bactérias Gram-Negativas
CCIH	Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
CIMs	Concentrações inibitórias mínimas de carbapenem
CLED	<i>Cystine Lactose-Electrolyte-Deficient Agar</i>
EAM	Ágar eosina-azul de metileno
ESBLs	Beta lactamases de amplo espectro
ESKAPE	<i>Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, -Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa e Enterobacter spp.</i>
EUA	Estados Unidos da América
HUB	Hospital Universitário de Brasília
IMP	Imipenemase
ITU	Infecções do Trato Urinário
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae carbapenemase</i>
MβLs	Metalo-β-lactamases de classe B dependentes de zinco
MIC	Concentração Mínima Inibitória
MDR	Microrganismo multirresistente
NDM	<i>New Delhi metallo-β-lactamase</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OXA-48	Oxacillinase
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
TSA	Teste de Sensibilidades aos Antimicrobianos

UTI Unidade de Terapia Intensiva

VIM *Verona imipenemase*

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Perfil de resistência bacteriana de cepas de *Escherichia coli* isoladas de urocultura.....**16**

Tabela 2. Perfil de resistência bacteriana de cepas de *Klebsiella pneumoniae* isoladas de urocultura.....**19**

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.A. Perfil do TSA de <i>Escherichia coli</i> das cepas nosocomiais.....	17
Figura 1.B. Perfil do TSA de <i>Escherichia coli</i> das cepas ambulatoriais.....	18
Figura 2.A. Perfil do TSA de <i>Klebsiella pneumoniae</i> das cepas nosocomiais.....	20
Figura 2.B. Perfil do TSA de <i>Klebsiella pneumoniae</i> das cepas ambulatoriais.....	20

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	1
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	2
JUSTIFICATIVA.....	7
OBJETIVOS.....	8
Objetivo Geral.....	8
Objetivos específicos.....	8
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	9
ARTIGO	12
Introdução.....	13
Objetivo.....	15
Materiais e Métodos.....	15
Resultados.....	16
Discussão.....	21
Conclusões.....	24
Referências Bibliográficas.....	24
ANEXO I	28
NORMAS DO PERIÓDICO.....	28

INTRODUÇÃO

A Infecção do Trato Urinário (ITU) corresponde a colonização da uretra, bexiga e até mesmo dos rins por microrganismos como bactérias, parasitas, fungos e vírus. A prevalência e incidência de tais patógenos podem variar dependendo da localização geográfica, pois as condições de saneamento básico e de acesso a saúde podem ser diferentes, além disso, o perfil de suscetibilidade a antibióticos também é variável no que diz respeito as infecções comunitárias e nosocomiais (POLOTTO et al, 2011).

Mulheres adultas possuem 50 vezes mais chances de desenvolver ITU se comparadas aos homens devido as condições anatômicas da uretra feminina, tais como a maior proximidade entre a vagina e o ânus. Com isso, as relações sexuais também podem contribuir para a colonização do local (RICE, 2008).

Os agentes etiológicos mais comuns na ITU são as bactérias da espécie *Escherichia coli* responsáveis por 70 a 85% das infecções comunitárias (OLIVEIRA et al., 2013). Sua classificação sorológica é dividida em sorogrupos e sorotipos, tendo como referência a composição antigênica pela qual os antígenos O ou somáticos segregam os sorogrupos e os antígenos flagelares ou H segregam os sorotipos. Existem ainda os antígenos K ou capsulares, que são relevantes na patogênese. Essa classificação foi estabelecida por Kauffmann no ano de 1947 e contribuiu para a correta identificação de diferentes cepas de *Escherichia coli* (BERTÃO; SARIDAKIS, 2007; CUNHA et al.,2013).

Como a resistência das bactérias vem aumentando ao longo dos anos e o fato de que as bactérias causam patologias de grande importância médica, a produção de pesquisas neste âmbito ajuda na construção de manejos terapêuticos e contribuem para atualização dos profissionais de saúde frente ao desafio de contenção do aumento das taxas de resistência aos antibióticos.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1. Patologia: Infecção do trato urinário

A infecção do trato urinário, conhecida como ITU tem alta prevalência de morbimortalidade sendo um problema de saúde que afeta milhões de pessoas (DA SILVA et al., 2014). Com maior ocorrência em pacientes do sexo feminino, até mesmo devido a anatomia feminina que propicia a colonização por estes microrganismos, a incidência de ITU aumenta em homens e aparece em situações específicas como: a partir dos 50 anos de idade por alguma disfunção da bexiga, aparecimento de cálculo urinário, o aumento da próstata ou diminuição da secreção prostática (A LIPSKY, 1999; RORIZ-FILHO et al., 2010).

Em uma infecção urinária de uma mulher saudável, potenciais patógenos urinários que colonizam o intestino, ou em alguns casos a vagina, percorrem o canal uretral e ascendem para a bexiga, podendo também alcançar os rins, o que pode agravar a infecção. A ITU pode ser assintomática ou sintomática e conforme localização da infecção sua classificação pode ser em baixa ou alta. Com características clínicas tais como a disúria, polaciúria e possível dor na região suprapúbica, a infecção é conhecida como cistite. Já a pielonefrite, caracteriza-se pelo acometimento do parênquima renal, cursando dor lombar, febre e calafrios. Devido a ascensão dos microrganismos pelos ureteres e colonização dos rins, em casos mais graves, a infecção pode progredir para uma sepse (DA SILVA et al., 2014).

A ITU complicada pode ocorrer no sistema urinário com alterações estruturais, funcionais ou quando se desenvolve em ambiente hospitalar (RORIZ-FILHO et al., 2010). Nas infecções recorrentes ou reinfecções em mulheres, dois terços são recidivas envolvendo a mesma cepa de bactéria uropatogênica que persiste na microbiota fecal, causando este tipo de infecção (HOOTON, 2012).

1.2. Resistência aos antimicrobianos

A entrada dos antimicrobianos na clínica revolucionou a medicina, mas ao mesmo tempo trouxe problemas para os dias atuais, onde se observa a ascensão da resistência aos antimicrobianos. Alexander Fleming fez suposições sobre a possibilidade de ocorrer resistência à penicilina onde já observava que “Algumas bactérias poderiam destruí-la por degradação enzimática” (AMINOV, 2017, p.6). Seja pelo uso por automedicação ou prescrição inadequada, tratamentos incompletos ou falta de higienização durante o contato entre um paciente e outro no ambiente hospitalar, ou mesmo pelo uso profilático em animais, as bactérias adquiriram formas para sobreviver na presença de diversos fármacos (LOUREIRO et al., 2016; SEPTIMUS, 2018). Há bactérias que possuem uma resistência intrínseca a certos medicamentos, ou seja, é anterior ao contato com o tratamento com antimicrobianos. Tal mecanismo é devido a própria estrutura de algumas bactérias, já é característico delas desde seu surgimento. Acontece mesmo sem a bactéria adquirir genes de resistência (COX; WRIGHT, 2013). A resistência pode ser mediada por permeabilidade da membrana externa, bombas de efluxo, alteração da conformação do receptor ou alvo do medicamento, mutação, inativação de enzimas e ou (COX; WRIGHT, 2013), “transferência horizontal de genes de resistência” (RODRÍGUEZ-ROJAS et al., 2013, p.293).

1.3. Grupo ESKAPE

As Enterobactérias representam uma grande parte das infecções em humanos, como as intestinais, urinárias e bacteremia (RORIZ-FILHO et al., 2010). Estas bactérias possuem tamanho intermediário que variam entre 0,3 a 1,0 x 1,0 a 6 µm, algumas possuem mobilidade por flagelos, não formam esporos e também habilidade para crescer em ambientes com ou sem oxigênio (anaeróbios facultativos), bem como em meios seletivos ou não seletivos. São fermentadoras de glicose, reduzem os nitratos e são catalase positivas e oxidase negativas. Ser oxidase negativa é uma das formas de identificar enterobactérias e diferenciá-las de outros bacilos gram-negativos fermentadores e não fermentadores. A classificação epidemiológica ou sorológica é

caracterizada em três grupos principais de antígenos: O, K e H. A expressão dos diferentes antígenos, está sob o controle genético do microrganismo, e esta expressão determinará os diferentes sorotipos e sorogrupos de cada espécie bacteriana, expressando alguns dos fatores especializados de virulência das mesmas (GUERRERO *et al.*, 2014).

Na clínica, as cepas isoladas com mais frequência são: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, em especial algumas destas estão representadas pela sigla ESKAPE (*E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* e espécies *Enterobacter*) (BOUCHER *et al.*, 2009).

Bactérias que são comumente encontradas em infecções nosocomiais são *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e outras *Enterobacteriaceae*, outro fato importante é de alguns indivíduos possuírem estas bactérias na própria microbiota, dificultando assim a contenção desses patógenos em estabelecimentos de saúde (ROSA *et al.*, 2015; MADIGAN *et al.*, 2016). Em casos suspeitos de infecção por Enterobactérias, usualmente a inoculação ocorre em dois meios de cultura, ou em uma placa de ágar sangue ou em um meio seletivo diferencial, como ágar MacConkey ou ágar eosina-azul de metileno (EAM), sendo este com diferencial para fermentação de lactose, importante indicador na identificação dessas bactérias (LEVINSON, 2010).

A *Escherichia coli* é uma bactéria gram-negativa também conhecida como “coliforme”, mas outros microrganismos residentes do cólon, como *Enterobacter* e *Klebsiella* também se agrupam neste termo. Possui capacidade de fermentar lactose com a produção de ácido e gás (LEVINSON, 2010). Colonizadora predominantemente do intestino, a *E. coli* não possui mecanismos para sobreviver por longos períodos fora deste ambiente, sendo o principal coliforme de interesse. Sua presença em uma amostra de água indica contaminação fecal, um indicativo que a água não está adequada para o consumo humano. Além disso 80% das infecções do trato urinário estão relacionadas a *E. coli* uropatogênica (GUERRERO *et al.*, 2014). A infecção por *E. coli* possui grande importância clínica, pois é uma das bactérias que possui capacidade de conferir resistência a antibióticos β -lactâmicos devido à produção de enzimas que modificam os fármacos como as β -lactamases de espectro estendido (ESBLs). Não está presente apenas na comunidade, *E. coli* também é um patógeno

comumente adquirido em ambiente hospitalar. As primeiras evidências de resistência foram descritas especificamente para ampicilina e trimetoprima, antimicrobianos à base de enxofre ou tetraciclinas. Entretanto, o perfil de resistência se ampliou. Atualmente os produtores de ESBL não respondem a aminoglicosídeos e fluoroquinolonas (MADIGAN *et al.*, 2016; NORDMANN; NAAS; POIREL, 2011; ROGERS; SIDJABAT; PATERSON, 2010).

Um dos principais mecanismos de resistência das Enterobactérias é a capacidade de hidrolizar carbapenêmicos. O mecanismo de resistência é devido as enzimas conhecidas como carbapenemases, pertencentes às classes moleculares A (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase - KPC), B (metalobetalactamases, das quais VIM (verona imipenemase), IMP (imipenemase) e NDM (New Delhi metalo- β -lactamases são os principais tipos)) e D (oxacillinase - representada pelo tipo OXA-48). A enzima KPC é um dos tipos epidemiologicamente mais importantes, pois tem disseminação a nível mundial (LAVAGNOLI *et al.*, 2017)

A *Klebsiella pneumoniae* é encontrada como saprófita em humanos e outros mamíferos, geralmente no trato gastrointestinal, na pele e na nasofaringe (TZOUVELEKIS *et al.*, 2012). Possui um papel importante nas infecções comunitárias e nosocomiais. Sua cápsula é bastante espessa, conferindo um aspecto mucóide característico a suas colônias. Embora seja um patógeno primário, pacientes com infecções por *K. pneumoniae* frequentemente exibem fatores predisponentes, como idade avançada, doença respiratória crônica, diabetes ou alcoolismo (LEVINSON, 2010). Em 1996, foi isolado a primeira *K. pneumoniae* produtora de KPC na Carolina do Norte, EUA. Sendo resistente a todos os β -lactâmicos, porém as concentrações inibitórias mínimas de carbapenem (CIMs) diminuíram levemente após a adição de ácido clavulânico, um inibidor de produção β lactamase (NORDMANN; CUZON; NAAS, 2009). Há cepas de *K. pneumoniae* produtoras de ESBL resistentes aos β -lactâmicos e aminoglicosídeos associados ao rápido acúmulo de mutações cromossômicas conferindo também resistência às fluoroquinolonas (ECHEVERRI; CATAÑO, 2010; TZOUVELEKIS *et al.*, 2012). Estas cepas podem adquirir genes de resistência para as enzimas de classe A do tipo KPC mas também enzimas metalo- β -lactamases de classe B dependentes de zinco (M β Ls), dos tipos VIM, IMP e NDM que hidrolisam beta-lactâmicos e cefalosporinas, e também monobactams e carbapenêmicos (NORDMANN, 2014; TZOUVELEKIS *et al.*, 2012).

Outras espécies de bactérias pertencentes ao grupo ESKAPE como *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* apresentam perfis de resistência microbiana importante para a microbiologia clínica. O presente trabalho possui o principal objetivo de analisar o perfil de resistência aos antimicrobianos das espécies *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*, por estas serem comumente isoladas em uroculturas de pacientes comunitários e nosocomiais.

JUSTIFICATIVA

O presente estudo pode apresentar pontos relevantes e significativos para a saúde de pacientes da Rede Pública de Saúde no intuito de reduzir gastos relacionados ao uso de antimicrobianos de maneira empírica, bem como diminuição da morbimortalidade de pacientes nosocomiais. A análise de dados epidemiológicos e do perfil de resistência dos antimicrobianos utilizados na clínica, pode possibilitar a determinação do perfil de prevalência das cepas de *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*.

OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

O presente estudo tem como objetivo contribuir para a análise de perfis de resistência dos patógenos *Klebsiella pneumoniae* e cepas de *Escherichia coli* enteropatogênicas no Hospital Universitário de Brasília, Brasil.

2.2. Objetivos Específicos

- Analisar a resistência dos patógenos por meio de testes de sensibilidade aos antimicrobianos.
- Determinar a prevalência dos patógenos causadores de ITU (Infecção do Trato Urinário).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

A LIPSKY, Benjamin. Prostatitis and urinary tract infection in men: what's new; what's true?. **The American Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 106, n. 3, p.327-334, mar. 1999. Elsevier BV.

AMINOV, Rustam. History of antimicrobial drug discovery: Major classes and health impact. **Biochemical Pharmacology**, [s.l.], v. 133, p.4-19, jun. 2017. Elsevier BV.

BERTÃO, A.M.S., SARIDAKIS, H.O. *Escherichia coli* produtora de toxina shiga (STEC): principais fatores de virulência e dados epidemiológicos. **Ciências Biológicas e da Saúde**, Londrina, v. 28, n. 2, p. 81-92, 2007.

BOUCHER, Helen w. et al. Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, [s.l.], v. 48, n. 1, p.1-12, jan. 2009. Oxford University Press (OUP).

COX, Georgina; WRIGHT, Gerard D. Intrinsic antibiotic resistance: Mechanisms, origins, challenges and solutions. **International Journal Of Medical Microbiology**, [s.l.], v. 303, n. 6-7, p.287-292, ago. 2013. Elsevier BV.

DA SILVA, R. O., DANTAS, C. G., ALVES, M. F., PINHEIRO, M. S. Perfil de resistência de enterobactérias em uroculturas de pacientes ambulatoriais na cidade de Aracaju/SE. **Scientia Plena**: 10 (11), 2014.

ECHEVERRI TORO, Lina María; CATANO CORREA, Juan Carlos. *Klebsiella pneumoniae* como patógeno intrahospitalario: epidemiología y resistencia. **Iatreia**, Medellín , v. 23, n. 3, p. 240-249, Sept. 2010.

GUERRERO, P. Pérez et al. Infecciones por enterobacterias. **Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado**, [s.l.], v. 11, n. 55, p.3276-3282, maio 2014. Elsevier BV.

HOOTON, Thomas M.. Uncomplicated Urinary Tract Infection. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 366, n. 11, p.1028-1037, 15 mar. 2012. Massachusetts Medical Society.

CUNHA, Marcos Paulo Vieira; MENÃO, Márcia Cristina; FERREIRA, Antonio José Piantino; KNÖBL, Terezinha. A similaridade genética de *Escherichia coli* patogênica para as aves (APEC) com estirpes humanas e a resistência antimicrobiana justificam a preocupação sanitária em relação aos produtos de origem aviária? **MV&Z: revista de educação continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia**, São Paulo, CRMV-SP, v. 11, n. 1, p. 24-33, 2013.

LAVAGNOLI, Lilian Silva et al . Factors associated with acquisition of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, Ribeirão Preto , v. 25, e2935, 2017.

LEVINSON, Warren. **Microbiologia Médica e Imunológica**. 10. ed. Porto Alegre – RS: Artmed, 2010. 676 p.

LOUREIRO, Rui João et al. O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**, [s.l.], v. 34, n. 1, p.77-84, jan. 2016.

MADIGAN, Michael T. et al. **Microbiologia de Brock**. 14. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016. 987 p.

NORDMANN, Patrice. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Overview of a major public health challenge. **Médecine Et Maladies Infectieuses**, [s.l.], v. 44, n. 2, p.51-56, fev. 2014. Elsevier BV.

NORDMANN, Patrice; CUZON, Gaele; NAAS, Thierry. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. **The Lancet Infectious Diseases**, [s.l.], v. 9, n. 4, p.228-236, abr. 2009. Elsevier BV.

NORDMANN, Patrice; NAAS, Thierry; POIREL, Laurent. Global Spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. **Emerging Infectious Diseases**, [s.l.], v. 17, n. 10, p.1791-1798, out. 2011. Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

OLIVEIRA, Adriana Cristina de et al. Desafios e perspectivas para a contenção da resistência bacteriana na óptica dos profissionais de saúde. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, [s.l.], v. 15, n. 3, p.747-754, 30 set. 2013. Universidade Federal de Goiás.

POLOTTO, Milena et al. Detection of *P. aeruginosa* harboring bla CTX-M-2, bla GES-1 and bla GES-5, bla IMP-1 and bla SPM-1 causing infections in Brazilian tertiary-care hospital. **Bmc Infectious Diseases**, [s.l.], v. 12, n. 1, p.176-176, 3 ago. 2012. Springer Nature.

RICE, Louis b.. Federal Funding for the Study of Antimicrobial Resistance in Nosocomial Pathogens: No ESKAPE. **The Journal Of Infectious Diseases**, [s.l.], v. 197, n. 8, p.1079-1081, 15 abr. 2008. Oxford University Press (OUP).

RODRÍGUEZ-ROJAS, Alexandro et al. Antibiotics and antibiotic resistance: A bitter fight against evolution. **International Journal Of Medical Microbiology**, [s.l.], v. 303, n. 6-7, p.293-297, ago. 2013. Elsevier BV.

ROGERS, B. A.; SIDJABAT, H. E.; PATERSON, D. L.. *Escherichia coli* O25b-ST131: a pandemic, multiresistant, community-associated strain. **Journal Of Antimicrobial Chemotherapy**, [s.l.], v. 66, n. 1, p.1-14, 16 nov. 2010. Oxford University Press (OUP).

RORIZ-FILHO, Jarbas S. et al. Infecção do trato urinário. **Medicina (ribeirao Preto. Online)**, [s.l.], v. 43, n. 2, p.118-125, 30 jun. 2010. Universidade de Sao Paulo Sistema Integrado de Bibliotecas - SIBiUSP.

ROSA, F. G. de et al. From ESKAPE to ESCAPE, From KPC to CCC. **Clinical Infectious Diseases**, [s.l.], v. 60, n. 8, p.1289-1290, 23 dez. 2014. Oxford University Press (OUP).

SEPTIMUS, Edward Joel. Antimicrobial Resistance. **Medical Clinics Of North America**, [s.l.], v. 102, n. 5, p.819-829, set. 2018. Elsevier BV.

TZOUVELEKIS, L. S. et al. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and Other Enterobacteriaceae: an Evolving Crisis of Global Dimensions. **Clinical Microbiology Reviews**, [s.l.], v. 25, n. 4, p.682-707, 1 out. 2012. American Society for Microbiology.

ARTIGO

Título: Análise do perfil de resistência de Enterobactérias isoladas em urocultura no Hospital Universitário de Brasília

Título em inglês: Analysis of the resistance profile of Enterobacteria isolated from uroculture in University Hospital of Brasília

Autores: Lima ACS¹, Silva FG², Silva ICR¹, Lamounier TAC¹

¹Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia – UnB/FCE

²Universidade de Brasília – Faculdade de Medicina – UnB/Darcy Ribeiro

Abstract:

Urinary tract infections (UTIs) characterize the most common group of infections worldwide. They are usually produced by the presence of gram-negative bacteria. Bacterial infections are treated by the administration of antimicrobial agents. However, by selective pressure, these pathogens over the years have acquired mechanisms that can inactivate antibiotics by the expression of resistance genes. Because of this, antimicrobial resistance rates have been increasing over the decades. In this perspective, the study sought to evaluate the resistance profile of bacteria isolated in urocultures of nosocomial and outpatient patients from *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from the Antimicrobial Sensitivity Test (TSA) performed at the Hospital Universitário de Brasília (HUB). Statistical significance was obtained for $p < 0.005$ for amoxicillin-clavulanate, cefepime, ceftriaxone, cefuroxime among outpatient and nosocomial isolates of *E. coli*. $P < 0.005$ was not found among the antimicrobials tested for nosocomial and outpatient *K. pneumoniae* isolates. The highest rates of antibiotic resistance were maintained in the nosocomial strains of *E.coli* and *K. pneumoniae*.

Resumo: As infecções do trato urinário (ITUs) caracterizam o grupo de infecções mais frequentes em todo o mundo. Geralmente são produzidas pela presença de bactérias gram-negativas. As infecções por bactérias são tratadas pela administração de agentes antimicrobianos. Entretanto, por pressão seletiva, estes patógenos ao passar dos anos adquiriram mecanismos que podem inativar antibióticos pela expressão de genes de resistência. Devido a isso, as taxas de resistência aos antimicrobianos vem aumentando ao longo das décadas. Nesta perspectiva, o estudo buscou avaliar o perfil de resistência de bactérias isoladas em uroculturas de pacientes nosocomiais e ambulatoriais de isolados de *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* a partir do Teste de Sensibilidade a Antimicrobianos (TSA) realizados no Hospital Universitário de Brasília (HUB). Foi obtido significância estatística de $p < 0,005$ para amoxicilina-clavulanato, cefepima, ceftriaxona, cefuroxima entre os isolados ambulatoriais e nosocomiais de *E.coli*. Não foi encontrado $p < 0,005$ entre os antimicrobianos testados para os isolados nosocomiais e ambulatoriais de *K. pneumoniae*. As maiores taxas de resistência a antibióticos se mantiveram nas cepas nosocomiais de *E.coli* e *K. pneumoniae*.

Introdução

A Infecção do trato urinário (ITU) é caracterizada pela colonização de bactérias no aparelho urinário, do qual fazem parte os rins, ureteres, bexiga e uretra. Possui maior incidência principalmente na população do sexo feminino, devido a anatomia do trato urinário da mulher, mas não somente, forma de estilo de vida e demais doenças podem favorecer a ITU.¹

Os agentes etiológicos mais comuns encontrados nas ITUs comunitárias e nosocomiais são as bactérias classificadas como gram-negativas (BGN), como *Escherichia coli* e outras que constituem o grupo ESKAPE, um acrônimo para as seguintes bactérias: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter spp.*^{1,2}

A introdução de agentes antimicrobianos na indústria gerou uma revolução na clínica médica e no tratamento de infecções, mas o uso indiscriminado gerou um

problema em todo o mundo, pois, as bactérias desenvolveram mecanismos de resistência as drogas. A resistência a antibióticos adquirida já é bem descrita na literatura, a qual pode ser intrínseca a microrganismos específicos, partindo de características estruturais ou funcionais próprias.^{3,4}

Os genes que conferem a resistência antimicrobiana podem ser transportados a partir do próprio cromossomo bacteriano, plasmídeo ou por meio de transposons. As alterações podem incluir inativação e/ou alteração das drogas, mudança nos alvos de ligação, além de modificação na permeabilidade da parede celular dessas bactérias levando a redução da concentração desses fármacos na parte interna da célula bacteriana. Todo esse processo se deve a pressão para sobrevivência das bactérias quando em contato com tais medicamentos. As variações genéticas se mostram benéficas para a sobrevivência desses microrganismos frente aos agentes antimicrobianos.^{4,5}

Algumas bactérias expressam beta-lactamases de espectro estendido (ESBL) e o mecanismo de ação é capaz de hidrolisar diversos tipos de antimicrobianos beta-lactâmicos, inclusive os de amplo espectro que constituem primeira linha de tratamento de várias infecções. O surgimento de cepas resistentes aos carbapenêmicos gerou um alerta em todo mundo no início dos anos 90. O mecanismo de resistência produz enzimas de classe A (tipos de KPC), de classe B (conhecidas também como metalo- β -lactamases que incluem genes VIM, IPM e NDM) e as oxacilinas de classe D (OXA).^{2,3,6}

As enterobactérias já possuem alta resistência a praticamente todos os antimicrobianos disponíveis, incluindo as penicilinas, cefalosporinas, aminoglicosídeos, tetraciclinas, fluoroquinolonas, sulfonamidas, carbapenêmicos e polimixinas, gerando o aumento da morbimortalidade por infecções em todo o mundo, inclusive no Brasil. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* e *E. coli* estão cotadas como prioridade crítica de resistência, chamando a atenção da ciência para a urgência na pesquisa e desenvolvimento (P&D) de novos agentes antimicrobianos.^{7,8}

Objetivo

O estudo tem como objetivo contribuir para a análise dos perfis de resistência dos patógenos *Klebsiella pneumoniae* e cepas de *Escherichia coli* enteropatogênicas no Hospital Universitário de Brasília (HUB), Brasil.

Materiais e Método

Período estudado

Foi realizado um estudo analítico com 146 cepas de *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* isoladas entre Setembro 2018 a Março de 2019 a partir das informações contidas no software *BD epicenter* do aparelho automatizado Phoenix™ 100-BD que realiza o Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos (TSA) do Hospital Universitário de Brasília, Distrito Federal. As amostras de urocultura foram analisadas a partir das culturas bacterianas positivas, isoladas e identificadas. A coleta de dados foi autorizada pelo Hospital Universitário de Brasília e apenas os dados dos resultados obtidos foram analisados.

Amostras de urocultura

O total de amostras isoladas foi de 146 cepas bacterianas. A coleta de dados obedeceu ao seguinte critério de inclusão: Urocultura (amostras de urina) com cepas de *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*.

Para a realização das uroculturas, as amostras de urina foram primeiramente homogeneizadas e então foram semeadas em ágar CLED/MacConkey ou ágar cromogênico a partir de uma alça de inoculação (descartável ou flambada) de 1 µL. O plaqueamento das amostras foi feito pela técnica de estriamento. As culturas de urina ficavam em incubadas em estufa a 37°C por 24 horas. Ao término do período de incubação, as colônias foram analisadas quanto ao tamanho, cor, brilho e pureza. Por fim, as amostras passaram por teste de identificação e teste de sensibilidade no sistema automatizado Phoenix™ 100-BD. O sistema automatizado detectou o gênero e a espécie bacteriana, bem como a concentração mínima (MIC) aos antimicrobianos.

Análise estatística

Os dados obtidos foram descritos em termos de frequência absoluta e relativa. As comparações entre os perfis de resistências e a origem do isolado (ambulatorial ou nosocomial) foram executadas por meio do teste do qui-quadrado. O nível de significância adotado foi de 5%. As análises foram executadas no programa SPSS® versão 25.0 e os gráficos no programa GraphPrism® versão 7.0.

Resultados

Escherichia coli

Foram analisadas 116 cepas de *E. coli*. As uroculturas caracterizadas como ambulatoriais, ou seja, aquelas adquiridas na comunidade, representaram 64%. Já as uroculturas nosocomiais corresponderam a 36%.

Tabela 1. Perfil de resistência bacteriana de cepas de *Escherichia coli* isoladas de urocultura

Antibiótico	Resistente	Intermediário	Sensível
AMICACINA	0,0%	0,0%	100,0%
AMOXICILINA- CLAVULANATO	9,5%	16,4%	56,0%
AMPICILINA	64,7%	0,0%	35,3%
AMPICILINA-SULBACTAM	5,2%	7,8%	5,2%
CEFEPIMA	9,5%	1,7%	88,8%
CEFOXITINA	7,8%	1,7%	90,5%
CEFTRIAXONA	10,3%	0,0%	89,7%
CEFUROXIMA	7,8%	5,2%	69,0%
CIPROFLOXACINA	31,0%	0,0%	69,0%
ERTAPENEM	0,9%	0,0%	99,1%
GENTAMICINA	10,3%	0,0%	88,8%
IMIPENEM	0,9%	1,7%	96,6%
LEVOFLOXACINA	31,0%	0,0%	68,1%
MEROPENEM	0,9%	0,0%	98,3%
NITROFURANTOÍNA	0,0%	0,0%	80,2%
NORFLOXACINA	25,0%	0,0%	55,2%
PIPERACILINA-TAZOBACTAM	3,4%	0,9%	94,8%
TETRACICLINA	37,1%	0,0%	43,1%
TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL	55,2%	0,0%	44,0%

Fonte: Próprio autor, 2019.

A análise do perfil das cepas de *E. coli* apresentou resistência de 64,7% para ampicilina, 55,2 % para trimetroprim-sulfametoxazol, 37,1% para tetraciclina e de 31,0% para algumas fluoroquinolonas como levofloxacino e ciprofloxacino. Os demais antibióticos analisados estão apresentados na Tabela 1.

Perfil dos isolados nosocomiais e ambulatoriais de E.coli

As uroculturas nosocomiais positivas para *E.coli* apresentaram taxas de resistência de 68,3% para ampicilina, 65,9% para sulfametoxazol trimetroprim, 51,2% para tetraciclina, 29,3% para ciprofloxacina e levofloxacina, 22,0% para cefepima e amoxicilina-clavulanato e 19,5% para cefuroxima. Os demais antibióticos se encontram na Figura 1.A.

As uroculturas ambulatoriais apresentaram resistência de 62,7% para ampicilina, 49,3% para trimetroprim-sulfametoxazol, 32,0% para as quinolonas ciprofloxacina e levofloxacina (quando comparadas com os isolados nosocomiais, estes antibióticos se mostraram com taxas mais elevadas de resistência nos isolados da comunidade) 29,3% para tetraciclina, 10,7% para gentamicina e 2,7% para cefepima como mostra na Figura 1.B.

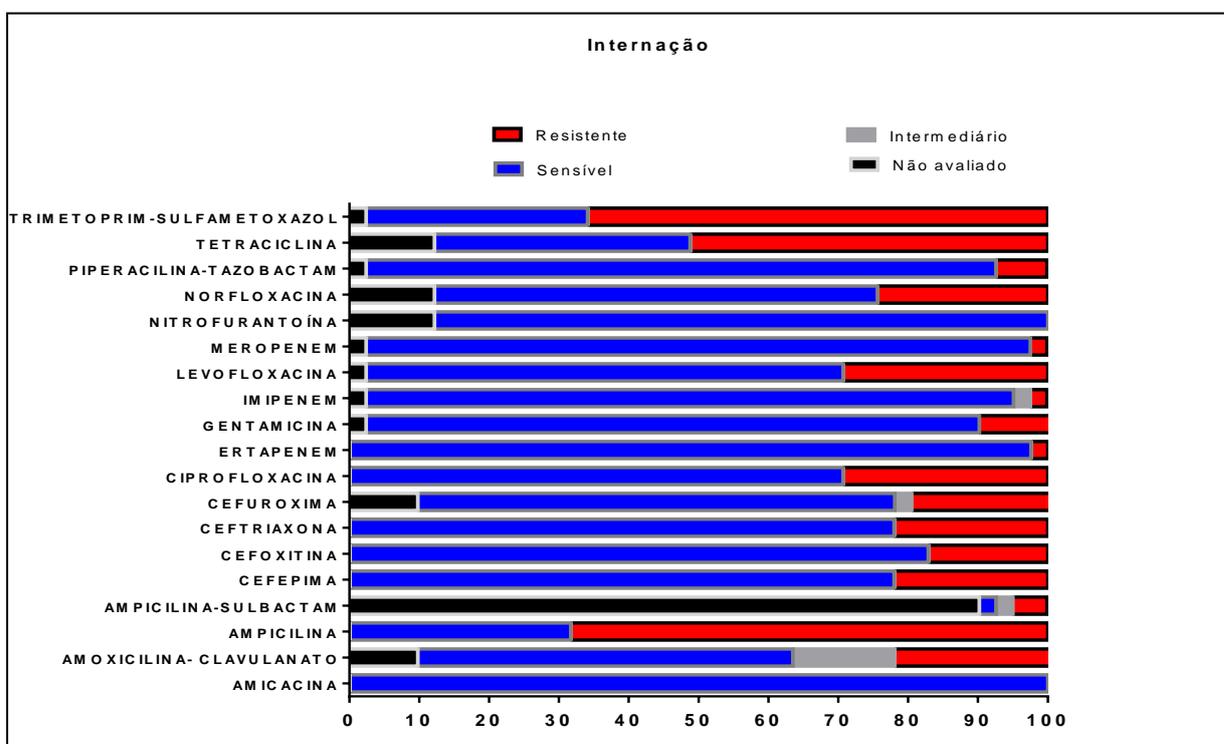


Figura 1. A. Perfil do TSA de *Escherichia coli* das cepas nosocomiais.

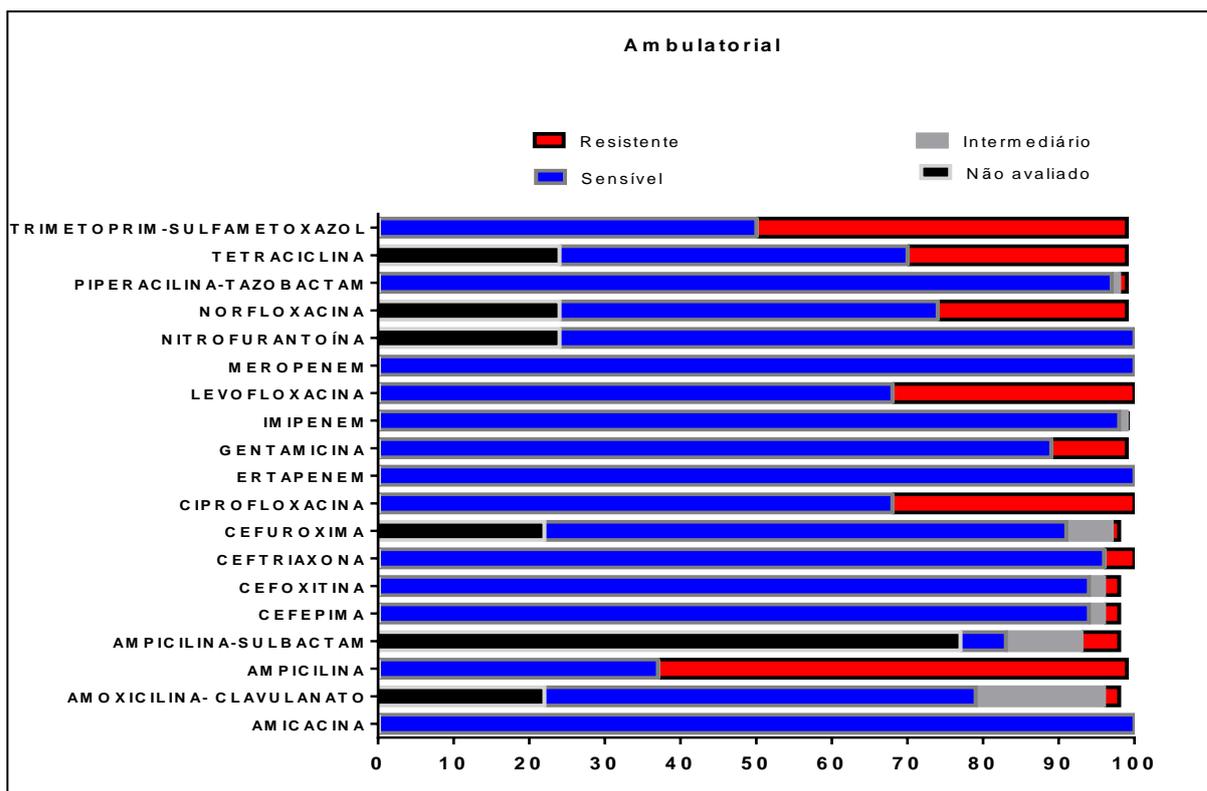


Figura 1.B. Perfil do TSA de *Escherichia coli* das cepas ambulatoriais

Fonte: Próprio autor, 2019.

Klebsiella pneumoniae

Das 30 cepas isoladas de *Klebsiella pneumoniae* 41% eram de origem comunitária e 59% nosocomial. O perfil de resistência aos antimicrobianos testados estão dispostos na Tabela 2.

As amostras de urocultura de *K. pneumoniae* apresentaram resistência de 96,6% para ampicilina, 34,5% para trimetoprim-sulfametoxazol, 27,6% para amoxicilina-clavulanato, 24,1% para piperacilina-tazobactam, cefuroxima, ceftriaxona e cefepima, 20,7% para ciprofloxacino, levofloxacino e nitrofurantoína, 17,2% para ertapenem e meropenem. Os demais antibióticos exibiram taxas de resistência abaixo de 15%, exceto para amicacina que mostrou 100% de sensibilidade frente a todos os isolados testados (Tabela 2).

Tabela 2. Perfil de resistência bacteriana de cepas de *Klebsiella pneumoniae* isoladas de urocultura.

Antibióticos	Resistente	Intermediário	Sensível
AMICACINA	0,00%	0,00%	100,00%
AMOXICILINA- CLAVULANATO	27,60%	0,00%	72,40%
AMPICILINA	96,60%	0,00%	3,40%
CEFEPIMA	24,10%	0,00%	75,90%
CEFOXITINA	27,60%	0,00%	72,40%
CEFTRIAXONA	24,10%	0,00%	75,90%
CEFUROXIMA	24,10%	0,00%	75,90%
CIPROFLOXACINA	20,70%	0,00%	79,30%
ERTAPENEM	17,20%	0,00%	82,80%
GENTAMICINA	13,80%	0,00%	86,20%
IMIPENEM	13,80%	0,00%	86,20%
LEVOFLOXACINA	20,70%	0,00%	79,30%
MEROPENEM	17,20%	0,00%	82,80%
NITROFURANTOÍNA	20,70%	0,00%	79,30%
NORFLOXACINA	17,20%	0,00%	82,80%
PIPERACILINA-TAZOBACTAM	24,10%	0,00%	75,90%
TETRACICLINA	10,30%	0,00%	89,70%
TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL	34,50%	0,00%	65,50%

Fonte: Próprio autor, 2019.

Perfil dos isolados nosocomiais e ambulatoriais de K. pneumoniae

Todos os isolados de *K. pneumoniae* de ambiente hospitalar que foram testados apresentaram resistência de 100% para ampicilina, 47,1% para trimetoprim-sulfametoxazol, 41,2% para cefazolina, 35,3% para amoxicilina-clavulanato e cefotixina, 29,4% para ciprofloxacina, levofloxacino, ceftriaxona, cefuroxima, cefepima, nitrofurantoína e piperacilina-tazobactam. Os demais ficaram abaixo de 24% com exceção da amicacina com 100% de sensibilidade (Figura 2.A).

Para as amostras de urocultura advindas da comunidade, a resistência aos antibióticos foi de 91,7% para ampicilina, 16,7% para cefoxitina, ceftriaxona, cefuroxima, piperacilina-tazobactam e trimetoprim-sulfametoxazol. Os demais antimicrobianos testados ficaram abaixo de 9% de resistência, com exceção da amicacina e gentamicina que apresentaram taxa de sensibilidade de 100% para os isolados ambulatoriais de *K. pneumoniae* testados, como exposto na Figura 2.B.

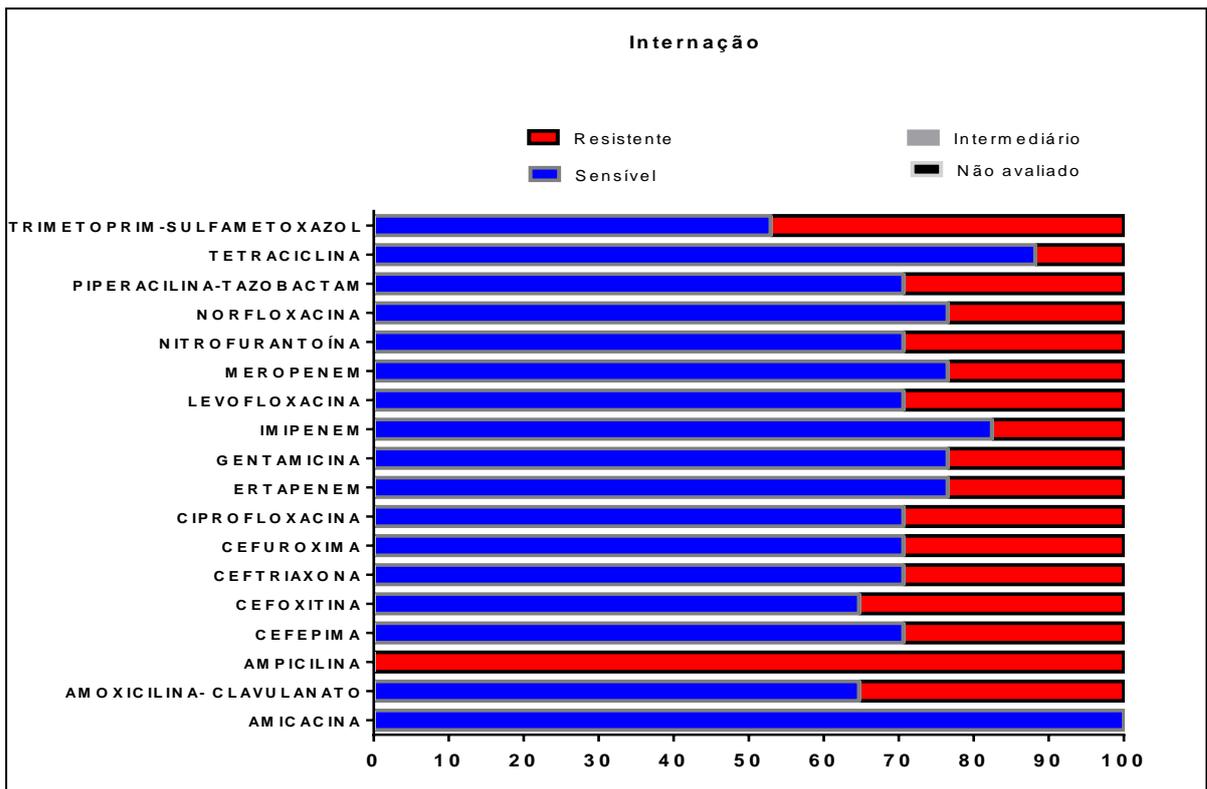


FIGURA 2.A Perfil do TSA de *Klebsiella pneumoniae* das cepas nosocomiais.

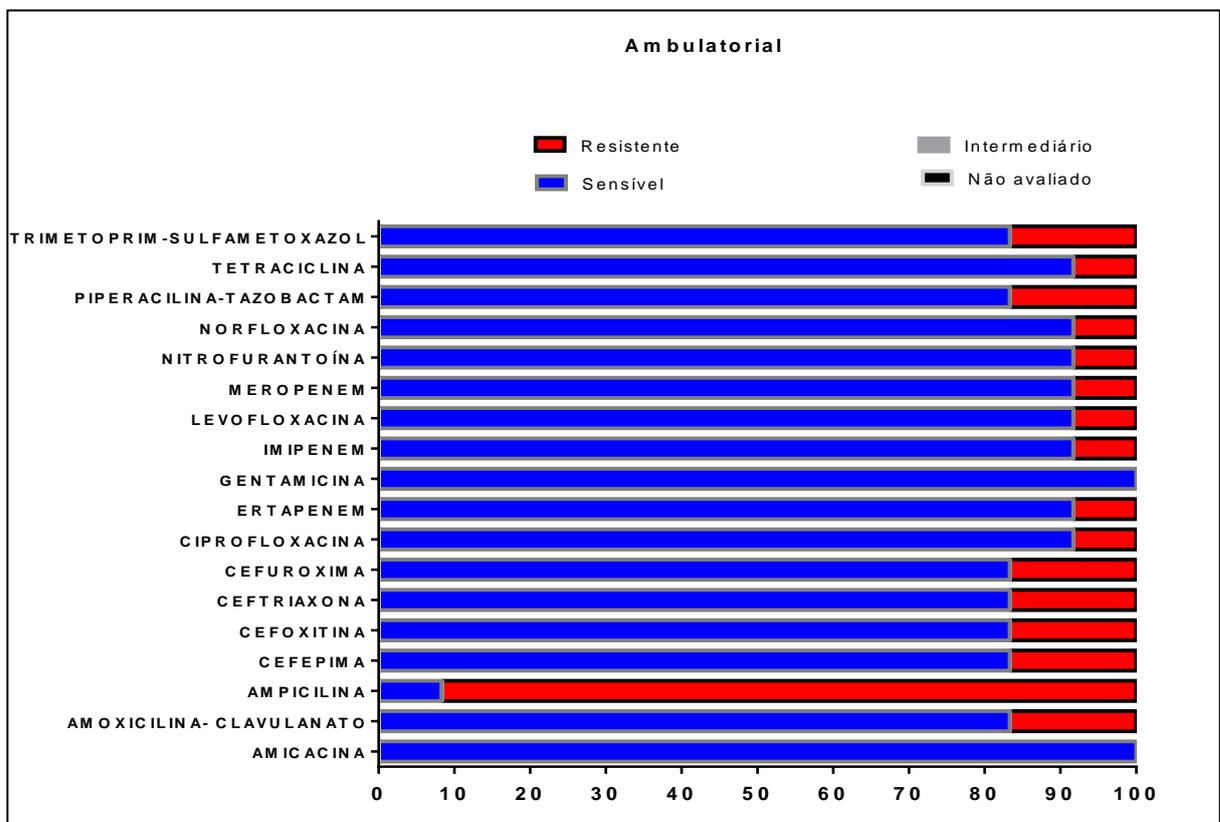


FIGURA 2. B. Perfil do TSA de *Klebsiella pneumoniae* das cepas comunitárias.

Fonte: Próprio autor, 2019.

O teste de qui-quadrado de Pearson foi utilizado para comparar as taxas de resistência a antibióticos entre os perfis ambulatoriais e nosocomiais. Para *E. coli* foi obtido significância estatística de $p < 0,005$ para os seguintes antimicrobianos, amoxicilina-clavulanato ($p = 0,005$), cefepima ($p = 0,002$), ceftriaxona ($p = 0,002$), cefuroxima ($p = 0,002$).

O teste de qui-quadrado de Pearson também foi aplicado para os isolados de *K. pneumoniae* comparando a variável sobre a origem dos isolados (ambulatoriais e nosocomiais) porém foi encontrado $p > 0,005$ ou seja, não obtivemos diferença estatística comparando os perfis de resistência a antibióticos para esta cepa.

Discussão

As ITUs de origem ambulatorial geralmente não apresentam complicações. Entretanto, as ITUs de origem nosocomial podem ser causadas por cepas mais virulentas que as circulantes na comunidade. Isto pode ocorrer devido as próprias condições que o hospital pode proporcionar, como exposição repetida dessas bactérias aos antibióticos gerando pressão seletiva que as fazem desenvolver mecanismos de resistência. Além do uso de fômites que propiciam a disseminação de bactérias nestes ambientes. Tais fatores influenciam nas taxas de resistência a antibióticos entre as infecções comunitárias e nosocomiais.^{9,10}

Estudos de vigilância epidemiológica mostram que os patógenos causadores de infecção urinária apresentam variabilidade regional, e dessa forma, diferentes taxas de resistência. Tais achados devem ser levados em consideração para a escolha do tratamento empírico.¹¹ Logo, a escolha inadequada do antibiótico pode aumentar a possibilidade da bactéria adquirir resistência. Demais estudos mostram que a resistência de um determinado microrganismo causador de infecção urinária a um antibiótico não necessariamente consiste em falha do tratamento. Porém, não é recomendado a terapia empírica para ITU com ampicilina ou sulfametoxazol-trimetoprim quando causada por enterobactérias, pois, as altas taxas de resistência dos microrganismos citados a estes medicamentos estão bem delineados na literatura^{10,11,12}

Todos os isolados de *E.coli* testados com antibiograma no presente estudo foram sensíveis à amicacina e nitrofurantoína, não apresentando taxa de resistência. Dados de um estudo no Marrocos mostrou que os aminoglicosídeos (gentamicina e amicacina) permaneceram com taxa de resistência relativamente baixa em relação aos demais antibióticos, pois a amicacina não caracteriza agente de primeira linha de tratamento pelo fato de que sua prescrição é feita apenas em casos mais graves com uso restrito ao ambiente hospitalar¹³. Todas as *K. pneumoniae* testadas foram sensíveis à amicacina, para a nitrofurantoína apresentaram uma resistência significativa de 20,70%.

O conceito de bactéria resistente a múltiplos fármacos (MDR) engloba aqueles microrganismos que possuem resistência a pelo menos três classes de antimicrobianos.⁴ Este fato é preocupante pois limita cada vez mais o tratamento^{14,15,16,17}. Dentro do estudo foram identificados 27 TSAs (n=146), como possíveis cepas multirresistentes, pois possuíam um perfil de resistência ao menos à três classes de medicamentos. Dentre eles foram 19 TSAs isolados de *Escherichia coli* e 8 de *Klebsiella pneumoniae*, caracterizando 18,49% dos isolados como possíveis cepas MDR.

Relatos mostraram que em infecções por *E. coli*, as bactérias apresentaram uma taxa de resistência variada a cefalosporinas de terceira geração, sendo algumas cepas produtoras de ESBL, esta variação gira em torno de 3% a 36% em regiões da Europa¹⁴. Países da América Latina também mostraram um aumento significativo de resistência a cefalosporinas^{15,16}. Ainda foi observado uma elevação da taxa de resistência em relação aos demais antibióticos, como as fluoroquinolonas em países como Irlanda, Marrocos, Brasil e Canadá^{10,13,15,18}.

No presente estudo apesar das ITUs comunitárias por *E.coli* (64%) caracterizarem a maioria das infecções¹⁹, as cepas de *E.coli* nosocomiais (36%) detiveram as maiores taxas de resistência aos antibióticos. No Marrocos apresentaram um perfil parecido de 59,5% para cepas ambulatoriais e 40,5% das infecções por cepas nosocomiais, assim como os maiores valores de resistência aos antibióticos nestes isolados¹³. Ao nordeste do Brasil foram encontradas altas taxas de resistência a ampicilina, cefepima, sulfametoxazol-trimetoprim, ciprofloxacina e levofloxacina para cepas nosocomiais de *E.coli*, de maneira que tais dados

corroboraram com o perfil encontrado nesta análise²⁰. Um estudo na Índia em 2014, mostrou taxas de resistência para isolados nosocomiais de *E.coli* ainda maiores, quando comparadas com o presente estudo para ampicilina, amoxicilina-ácido clavulânico, norfloxacin, cefuroxima, ceftriaxona²¹.

Já para as cepas de *K. pneumoniae*, os isolados de ambiente nosocomial (58,6%) apresentaram as maiores taxas de infecção e de resistência a antibióticos quando comparados com as infecções de perfil comunitário (41,4%). Em Portugal, um estudo relatou que apesar das taxas de infecções por cepas de *K. pneumoniae* na comunidade serem maiores, o perfil de multirresistência a antimicrobianos se mostrou superior nos isolados nosocomiais²². No nordeste do Brasil encontraram 100% das cepas -nosocomiais de *K. pneumoniae* com resistência à ampicilina, tal como encontrado no presente estudo. Taxas ainda mais elevadas foram descritas para amoxicilina-clavulanato, piperacilina associada a tazobactam, cefepima; gentamicina, trimetoprima-sulfametoxazol, ciprofloxacina, levofloxacina e nitrofurantoína²⁰. Com exceção para meropenem e ceftiofina que apresentaram resistência superior no presente estudo.

Contudo, apesar dos isolados nosocomiais de *E. coli* e *K. pneumoniae* apresentarem maiores taxas de resistência aos antimicrobianos, é relevante citar o perfil de resistência desses patógenos mencionados acima nas infecções comunitárias. Inúmeras análises mostraram a prevalência e a grande importância epidemiológica de *E.coli* nos casos de ITU adquiridas na comunidade em 2017 em Madri¹⁷, em 2014 na Índia²¹ e em 2016 nos Estados Unidos (EUA)²³ e assim corroboraram com o perfil descrito nesta pesquisa. Se tratando dos isolados ambulatoriais de *E.coli*, as maiores taxas de resistência foram para ampicilina, ciprofloxacina, norfloxacin e sulfametoxazol-trimetoprima como em Florianópolis, Brasil²⁴. Já nos EUA²³ foram encontrados valores de resistência inferiores para estes antibióticos. Se tratando dos isolados ambulatoriais de *K. pneumoniae* as maiores taxas de resistência foram para ampicilina, amoxicilina-clavulanato, cefuroxima e as demais cefalosporinas (ceftiofina e cefepima) e nitrofurantoína. O perfil de resistência a estes antimicrobianos se encontrou bem parecido com o descrito no sul do Brasil em 2016²⁴.

Conclusões

Nosso estudo descreve um perfil de resistência antimicrobiana superior em isolados nosocomiais de *E. coli* e *K. pneumoniae* quando comparados aos isolados de origem comunitária. Tais análises podem ajudar a nortear na escolha do antimicrobiano para o tratamento de infecções do trato urinário. Assim, análises investigativas do perfil de resistência dessas bactérias são de grande importância para ajudar a desenvolver um guia de terapia antibiótica baseado em evidências para cada região analisada, pois as taxas de resistência podem apresentar variação com o passar do tempo e de acordo com a localização geográfica dos isolados.

É necessário que em ambientes nosocomiais, os profissionais de saúde juntamente com a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) unam esforços para a redução da propagação de cepas MDRs. Frente a isto, o farmacêutico pode ajudar na orientação quanto ao uso indiscriminado e incorreto dos antimicrobianos e/ou como analista microbiológico na área laboratorial do hospital.

Referências Bibliográficas

1. Addazio LB, Moraes SR. Microrganismos isolados de infecção do trato urinário da comunidade. Revista Saúde. 2015 Jan/Jun; 06 (1): 11-13.
2. Peirano G, Ahmed-Bentley J, Fuller J, Rubin JE, Pitout JD. Travel-related carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in Alberta, Canada: the first 3 years. J Clin Microbiol. 2014 May; 52(5):1575-81. PubMed PMID: 24599977.
3. Michiels JE, Van den Bergh B, Verstraeten N, Fauvart M, Michiels J. In Vitro Emergence of High Persistence upon Periodic Aminoglycoside Challenge in the ESKAPE Pathogens. Antimicrob Agents Chemother. 2016 Jul 22; 60(8):4630-7. PubMed PMID: 27185802.
4. Exner M, Bhattacharya S, Christiansen B, et al. Antibiotic resistance: What is so special about multidrug-resistant Gram-negative bacteria? GMS Hyg Infect Control. 2017 Apr 10; 12:Doc05. PubMed PMID: 28451516.
- . Santajit S, Indrawattana N. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. Biomed Res Int. 2016 May 5; 2016:2475067. PubMed PMID: 27274985.

6. Rapp, RP e Urban, C. *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemases in Enterobacteriaceae: History, Evolution, and Microbiology Concerns. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2012 Apr 5; 32: 399-407. PMID: 22488420.
7. Mota FS, Oliveira HA, Souto RCF. Perfil e prevalência de resistência aos antimicrobianos de bactérias Gram-negativas isoladas de pacientes de uma unidade de terapia intensiva. *Rev Bras Anal Clin*. 2018; 50(3):270-7.
8. Kaye KS, Pogue JM. Infections caused by resistant gram-negative bacteria: epidemiology and management. *Pharmacotherapy*, 2015 Oct 24; 35: 949-962. PMID: 26497481
9. Toval F, Kohler C-D, Voguel U, et al. Characterization of *Escherichia coli* isolates from hospital inpatients or outpatients with urinary tract infection. *J Clin Microbiol*. 2014 Feb; 52(2):407-18. PubMed PMID: 24478469.
10. Cullen IM, Manecksha RP, McCullagh E, et al. The changing pattern of antimicrobial resistance within 42,033 *Escherichia coli* isolates from nosocomial, community and urology patient-specific urinary tract infections, Dublin, 1999-2009. *BJU Int*. 2012 Apr; 109(8):1198-206. . PubMed PMID: 21883861.
11. Ramírez-Castillo FY, Moreno-Flores AC, Avelar-González FJ, Márquez-Díaz F, Harel J, Guerrero-Barrera AL. An evaluation of multidrug-resistant *Escherichia coli* isolates in urinary tract infections from Aguascalientes, Mexico: cross-sectional study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2018 Jul 24; 17(1):34. PubMed PMID: 30041652.
12. Miranda-Estrada LI, Ruíz-Rosas M, Molina-López J, Parra-Rojas I, González-Villalobos E, Castro-Alarcón N. Relación entre factores de virulencia, resistencia a antibióticos y los grupos filogenéticos de *Escherichia coli* uropatógena en dos localidades de México. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016; 35(7), 426–433.
13. Alem N, Frikh M, Srfi A, et al. Evaluation of antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* strains isolated in Rabat University Hospital (Morocco). *BMC Res Notes*. 2015 Aug 30; 8:392. doi: 10.1186/s13104-015-1380-9. PubMed PMID: 26319229.

14. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Jan;20 Suppl 1:1-55. PubMed PMID: 24329732.
15. Salton G, Maciel MJ .Prevalência e perfil de resistência de bactérias isoladas em uroculturas de pacientes de uma cidade do interior do Rio Grande do Sul. *Ciência&Saúde.* 2017; 10(4):194-199.
16. Khoshnood S, Heidary M, Mirnejad R, Bahramian A, Sedighi M, Mirzaei H. Drug-resistant gram-negative uropathogens: A review. *Biomed Pharmacother.* 2017 Oct; 94:982-994. PubMed PMID: 28810536.
17. Arana DM, Rubio M, Álos J-I. Evolution of antibiotic multiresistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from urinary tract infections: A 12-year analysis (2003–2014). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017;35(5):293–298.
18. Cunha MA, Assunção GLM, Medeiros IM, Freitas MR. Antibiotic Resistance Patterns of urinary tract infections in a Northeastern Brazilian Capital. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo.* 2016; 58: 2. ISSN 1678-9946.
19. Volcão LM, Lacava JP, Ramis IB, et al. Fatores associados com a resistência a Ciprofloxacina e Levofloxacina em Bacilos Gram-Negativos isolados de infecções do trato urinário. *R. Epidemiol. Control. Infec.* 2016, 6(1):18-23. ISSN 2238-3360.
20. Baracuhy YPS, Gondin CSSE, Barros AAP, Baracuhy HP, Baracuhy VS. Perfil epidemiológico da infecção nosocomial do trato urinário em hospital universitário de Campina Grande (PB). *ABCS Health Sci.* 2013; 38(3):146-152.
21. Niranjan V, Malini A. Antimicrobial resistance pattern in *Escherichia coli* causing urinary tract infection among inpatients. *Indian J Med Res .* 2014; 139 (6): 945–948. PMID: 25109731.
22. Caneiras C, Lito L, Melo-Cristino J, Duarte A. Community- and Hospital-Acquired *Klebsiella pneumoniae* Urinary Tract Infections in Portugal: Virulence and Antibiotic Resistance. *Microorganisms.* 2019 May 16;7(5):138. PubMed PMID: 31100810.

- 23.** Sanchez GV, Babiker A, Master RN, Luu T, Mathur A, Bordon J. Antibiotic resistance among urinary isolates from female outpatients in the United States in 2003 and 2012. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016, 60:2680 –2683.
- 24.** Alves DMS, Edelweiss MK, Botelho LJ. Infecções comunitárias do trato urinário: prevalência e susceptibilidade aos antimicrobianos na cidade de Florianópolis. *Rev Bras Med Fam Comunidade.* 2016;11(38):1-12.

ANEXO I

NORMAS DO PERIÓDICO

O Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial (JBPML), continuação do Jornal Brasileiro de Patologia, de periodicidade bimestral (fevereiro, abril, junho, agosto, outubro e dezembro), é o órgão oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML), da Sociedade Brasileira de Patologia (SBP) e da Sociedade Brasileira de Citopatologia (SBC). É indexado na Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), no Periodica e no Chemical Abstracts e é integrante da base de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO). Destina-se à publicação de trabalhos científicos que contribuam para o desenvolvimento da área de Medicina Laboratorial e aceita as seguintes categorias: artigos originais, de revisão, de atualização, experimentais, relatos de caso, comunicações breves e cartas aos editores. Os trabalhos podem ser submetidos nos idiomas português, inglês ou espanhol, mas o texto completo será publicado apenas em inglês, com resumo em português ou espanhol.

ANÁLISE DOS TRABALHOS

O manuscrito recebido será enviado para, pelo menos, dois avaliadores independentes, pares científicos, de renome e com conhecimento específico na área contemplada pelo artigo. Após análise pelos avaliadores, o editor-chefe do JBPML entrará em contato com o autor principal comunicando os passos a serem seguidos na aceitação do trabalho para publicação ou sua eventual rejeição.

ESTRUTURA DO TEXTO

Artigos originais

São contribuições destinadas a divulgar resultados de pesquisa original que possam ser replicados. Os artigos podem conter até 4 mil palavras. A sua estrutura formal deve seguir o esquema de apresentação do texto para esse tipo de artigo: Introdução, Objetivos, Material e Método, Resultados, Discussão, Conclusões e Referências Bibliográficas.

O uso de subtítulos é recomendado, particularmente na Discussão. Implicações clínicas e limitações do estudo devem ser claramente apontadas. Sugere-se o detalhamento do tópico Material e Método. Para esses artigos, exige-se a apresentação de resumos estruturados em português e inglês, com cabeçalhos obedecendo à apresentação formal do

artigo: Introdução, Objetivos, Material e Método, Resultados, Discussão, Conclusões e Referências. O Abstract (resumo em inglês) deve ser precedido pelo título em inglês. As referências bibliográficas devem aparecer no final do texto, obedecendo às normas especificadas a seguir.

Comunicações breves

São relatos curtos que devem apresentar: 1) dados de estudos preliminares com achados sugestivos que garantam uma investigação mais definitiva; 2) estudos de replicação; e 3) estudos negativos de tópicos importantes. Esses artigos devem ter até 1.500 palavras, incluir resumo não estruturado e, no máximo, uma tabela ou figura, além das referências bibliográficas.

Artigos de revisão

Serão aceitos apenas mediante convite.

Avaliações críticas sistematizadas da literatura sobre determinado assunto, devem incluir conclusões e ter até 5 mil palavras. A organização do texto, com exceção de Introdução, Discussão e Conclusão, fica a critério do autor. Para esses artigos, exige-se um resumo estruturado no idioma do texto e outro em inglês. Uma lista extensa de referências bibliográficas deve aparecer no final do texto.

Relatos de caso

São trabalhos de observações clínico laboratoriais originais, acompanhados de análise e discussão. Devem conter até 1.500 palavras. A estrutura deve apresentar, no mínimo, os seguintes tópicos: Introdução, Relato(s) dos(s) caso(s) e Discussão. Incluir um resumo não estruturado no idioma do texto e outro em inglês.

Cartas aos editores

Inclui cartas que visam a discutir artigos recentes publicados na revista ou a relatar pesquisas originais ou achados científicos significativos. Cartas breves, com no máximo 500 palavras (incluindo referências, sem tabelas ou figuras), serão consideradas se estiver explícita a frase “para publicação”.

REFERÊNCIAS

As referências bibliográficas devem aparecer no final do artigo, e ser numeradas sucessivamente pela ordem em que são mencionadas pela primeira vez no texto. Devem seguir as normas do Estilo Vancouver. Os títulos dos periódicos deverão ser referidos na forma abreviada de acordo com o Index Medicus (List of Journals Indexed in Index Medicus). Se a lista de referências não seguir a norma adotada, os trabalhos serão imediatamente rejeitados, sem revisão de conteúdo.

Os autores devem certificar-se de que as referências citadas no texto constam da lista de referências com datas exatas e nomes de autores corretamente grafados. A exatidão das referências bibliográficas é de responsabilidade dos autores. Comunicações pessoais, trabalhos inéditos ou em andamento poderão ser citados, quando absolutamente necessários, mas não devem ser incluídos na lista de referências bibliográficas; apenas mencionados no texto ou em nota de rodapé. A lista de referências deve seguir o estilo dos exemplos abaixo.

Exemplos:

- **Artigos de periódicos (um só autor)** Fry PH. O significado da anemia falciforme no contexto da 'política racial' do governo brasileiro 1995-2004. *Hist Cienc Saude Manguinhos*. 2005; 12: 347-70. PubMed PMID: 16353330.
- **Artigos de periódicos (até seis autores)** Barbosa AJA, Queiroz DM, Mendes EN, Rocha GA, Lima GF Jr, Oliveira CA. Immunocytochemical identification of *Campylobacter pylori* in gastritis and correlation with culture. *Arch Pathol Lab Med*. 1988 May; 112(5): 523-5. PubMed PMID: 3282485.
- **Artigos de periódicos (mais de seis autores)** Rocha GA, Queiroz DM, Mendes EN, et al. Indirect immunofluorescence determination of the frequency of anti-H. pylori antibodies in Brazilian blood donors. *Braz J Med Biol Res*. 1992; 25(7): 683-9. PubMed PMID: 1342599.
- **Artigo de periódico on-line** Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, et al. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2006 Jan; 27(1): 34-7. Disponível em: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>.

- **Livros no todo (dois autores)** Eyre HJ, Lange DP. Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; 2002.
- **Capítulos ou parte de livro editado por outro autor** Mendenhall WM. Treatment of head and neck cancer. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. Cancer: principles and practice of oncology. 9th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 729-80.
- **Parte de livro em meio eletrônico** São Paulo (Estado). Secretaria do Meio Ambiente. Tratados e organizações ambientais em matéria de meio ambiente. In: São Paulo (Estado). Entendendo o meio ambiente. São Paulo; 1999. v. 1. Disponível em: <http://www.bdt.org/sma/entendendo/atual/htm>.
- **Evento em meio eletrônico** Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editores. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.
- **Tese ou dissertação** Silva MAL. Estudo da identificação de haplótipos e a relação com as manifestações clínicas em pacientes com doença falciforme. 2008. [dissertação]. Programa de pós-graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2008.
- **Citações no texto** Devem ser identificadas por algarismos arábicos (números-índice). Podem também ser acrescentados o nome do autor e o ano. As referências com mais de um autor devem conter o sobrenome do autor seguido da expressão et al., como, por exemplo, Higashi et al.

Tabelas e figuras

As tabelas deverão ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos e encabeçadas por seu título, recomendando-se a não repetição dos mesmos dados em gráficos. Na montagem das tabelas, seguir as normas de apresentação tabular estabelecidas pelo Conselho Nacional de Estatística e publicadas pela Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 1993).

As ilustrações (gráficos, fotografias, desenhos etc.) deverão ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos e citadas como figuras. Devem ser

suficientemente claras para permitir sua produção. Os gráficos deverão vir preparados em programa processador de gráficos. Deverão ser indicados os locais aproximados no texto onde as ilustrações serão intercaladas como figuras.

O GNPapers aceita a importação de tabelas, imagens e gráficos em arquivo eletrônico nos seguintes formatos: jpg, gif, psd, tif e png, e com resolução de no mínimo 300 dpi.

O direito à privacidade do paciente não deve ser infringido. Imagens que eventualmente permitam a identificação pessoal somente poderão ser utilizadas com consentimento por escrito do paciente ou responsável, quando da submissão do manuscrito.

Abreviações e nomes de medicamentos

As abreviações devem ser indicadas no texto no momento de sua primeira utilização. Empregar o nome genérico de medicamentos e indicar a fonte de componentes não disponíveis para prescrição.

As unidades de medida, inclusive suas abreviaturas, devem ser expressas no sistema métrico decimal e, quando o autor assim o desejar, também no Sistema Internacional (SI) entre parêntese.