

INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA

FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE

PIBIC 2022-2023

ALICE PIMENTEL VENICIUS SILVA

**ETIOLOGIA E SENSIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS DOS
MICRORGANISMOS ISOLADOS NAS UROCULTURAS DE
MENORES DE 5 ANOS ATENDIDOS EM HOSPITAL PEDIÁTRICO DE
REFERÊNCIA**

Recife 2023

ALICE PIMENTEL VENICIUS SILVA

**ETIOLOGIA E SENSIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS DOS
MICRORGANISMOS ISOLADOS NAS UROCULTURAS DE
MENORES DE 5 ANOS ATENDIDOS EM HOSPITAL PEDIÁTRICO DE
REFERÊNCIA**

Artigo científico submetido como parte dos
requisitos da conclusão do Programa
Institucional de Bolsas de Iniciação Científica-
PIBIC-IMIP 2022-2023

Orientadora: Profa. Dra. Maria Júlia Gonçalves de Mello

Estudantes colaboradoras: Ligia Dantas Soeiro, Marcelo Serrado Accioly Silva, Marco Antônio Mattos de Moraes, Kildare Herminio de Almeida Filho, Pedro Paulo Feitosa Amorim

Autores

Alice Pimentel Venicius Silva¹

Ligia Dantas Soeiro²

Marcelo Serrado Accioly Silva³

Marco Antônio Mattos de Moraes⁴

Kildare Herminio de Almeida Filho⁵

Pedro Paulo Feitosa Amorim⁶

Dr. Ruben Rolando Schindler Maggi⁷

Dra. Roberta Souza da Costa Pinto⁸

Microbiologista Gabrielle Rabelo Nocete⁹

Dra. Maria Júlia Gonçalves de Mello¹⁰

¹Estudante de graduação do 10º período do curso de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde – FPS; Telefone: (81) 99334 9152 E-mail: alicepvs@hotmail.com

²Estudante de graduação do 10º período de Medicina da FPS, Telefone: (81) 98989-0150 E-mail: ligiasoeiro2@hotmail.com

³Estudante de graduação do 10º período de Medicina da FPS; Telefone: (81) 98546-5300 E-mail: marceloacciolyml@gmail.com

⁴Estudante de graduação do 10º período de Medicina da FPS; Telefone: (81) 98766-8690 E-mail: marcoantoniomattos00@gmail.com

⁵Estudante de graduação do 10º período de Medicina da FPS; Telefone: (81) 99884-8868 E-mail: kil.herminio@gmail.com

⁶Estudante de graduação do 10º período de Medicina da FPS; Telefone: (81) 98103-9250 E-mail: pepeufamorim@hotmail.com

⁷Pediatra - Docente Pesquisador do IMIP; Telefone: (081) 99191-5999 E-mail: rubenschindler@gmail.com

⁸Intensivista Pediátrica - Nefropediatra do IMIP; Telefone: (081) 99192-9428 E-mail: betacp71@gmail.com

⁹Microbiologista do laboratório do IMIP; Telefone: (81) 99812-4444 E-mail: gabynocete@hotmail.com

¹⁰Docente Pesquisadora da Pós-graduação do IMIP; Telefone: (081) 98739-3427 E-mail: mjuliagmello@gmail.com

Conflito de interesses: Os autores declaram não haver conflito de interesse.

Agradecimento: Programa de Iniciação Científica da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS)

RESUMO

Objetivo: Determinar etiologia e sensibilidade antimicrobiana dos uropatógenos em menores de 5 anos. **Métodos:** Estudo tipo corte transversal realizado no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira-IMIP, a partir da análise de resultados de uroculturas de março de 2021 a março de 2023 armazenados no banco de dados do Laboratório de Análises Clínicas. Excluiu-se os menores de 30 dias, uroculturas com mesmo microrganismo e sensibilidade antimicrobiana em menos de 30 dias. As variáveis avaliadas foram sexo, idade, setor de coleta. Considerou-se urocultura positiva o crescimento de microrganismo único com mais de 100.000 colônias/ml. Utilizou-se critérios do Comitê Brasileiro de Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos (BrCAST) para identificação e teste de sensibilidade automatizados. Para análise estatística empregou-se o Stata 13.0[®]. **Resultados:** Analisou-se 610 uroculturas de 425 pacientes, sendo mais prevalentes *Escherichia coli* (44,3%), *Klebsiella pneumoniae* (16%), *Pseudomonas aeruginosas* (10%), *Proteus mirabilis* (9,8%) e outros Gram-negativos (13,1%). Gram-positivos representaram 4,7%, predominando *Enterococcus faecalis* (3,7%). *Candida albicans* foi mais prevalente na Unidade de Terapia Intensiva (2,3%). A *E. coli* demonstrou sensibilidade superior a 95% a Carbapenêmicos, Amoxicilina com Clavulanato, Nitrofurantoína e Amicacina; sensibilidade inferior a 60% à Cefuroxima e sulfametoxazol/trimetoprim. **Conclusão:** Alta sensibilidade dos Gram-negativos à Amoxicilina com Clavulanato sugere sua possível escolha no tratamento empírico das infecções do trato urinário em crianças.

Palavras-chave (DeCs): Crianças; Resistência antimicrobiana das bactérias; Infecção do trato urinário (ITU); Sensibilidade aos antimicrobianos.

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| INTRODUÇÃO | 7 |
| MATERIAIS E MÉTODOS | 9 |
| RESULTADOS | 11 |
| TABELA 1 – PREVALÊNCIA E DISTRIBUIÇÃO DOS MICRORGANISMOS ISOLADOS NAS 610 UROCULTURAS DE MENORES DE CINCO ANOS DE ACORDO COM O SETOR DE COLETA. IMIP MARÇO DE 2021 A MARÇO DE 2023. | 12 |
| TABELA 2 – DISTRIBUIÇÃO DOS PRINCIPAIS MICRORGANISMOS ISOLADOS NA PRIMEIRA UROCULTURA IDENTIFICADA NO PERÍODO DO ESTUDO DOS 425 PACIENTES MENORES DE CINCO ANOS DE ACORDO COM O SEXO E A FAIXA ETÁRIA. IMIP, MARÇO DE 2021 A MARÇO DE 2023..... | 13 |
| TABELA 3 – SENSIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS DOS PRINCIPAIS MICRORGANISMOS GRAM NEGATIVOS ISOLADOS NAS UROCULTURAS DE MENORES DE CINCO ANOS. IMIP MARÇO DE 2021 A MARÇO DE 2023. | 1 |
| TABELA 4 – SENSIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS DOS PRINCIPAIS MICRORGANISMOS GRAM POSITIVOS ISOLADOS NAS UROCULTURAS DE MENORES DE CINCO ANOS. IMIP MARÇO DE 2021 A MARÇO DE 2023. | 2 |
| TABELA 5 – COMPARAÇÃO DE SENSIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS DOS MICROORGANISMOS GRAM NEGATIVOS E GRAM POSITIVOS ISOLADOS NA PRIMEIRA AMOSTRA DE UROCULTURA. IMIP, MARÇO DE 2021 A MARÇO DE 2023 | 2 |
| DISCUSSÃO | 3 |
| CONCLUSÃO | 7 |
| REFERÊNCIAS | 8 |

INTRODUÇÃO

A infecção do trato urinário (ITU) é caracterizada pela resposta inflamatória secundária à presença de microrganismos, predominantemente bactérias, no trato urinário, cursando com a apresentação de sintomas¹. É frequente em pacientes pediátricos e acomete aproximadamente 8% das crianças entre 1 mês e 11 anos de idade, podendo ser recorrente em 30% dos casos, 6 a 12 meses após o primeiro episódio. Clinicamente, pode manifestar-se com febre isolada, diminuição do apetite, perda de peso e, ocasionalmente, disúria e dor nos flancos, a depender da gravidade da infecção e da idade da criança. Caso não seja tratada de forma adequada, pode determinar lesões renais permanentes a longo prazo, bem como evoluir com a disseminação hematológica dos uropatógenos (uroseps), com significativo aumento da morbimortalidade pediátrica. Sendo assim, é de extrema importância o diagnóstico precoce desta condição clínica e a confirmação periódica da eficiência terapêutica empírica utilizada.^{2,3}

Do ponto de vista epidemiológico, a ITU é mais comum no sexo masculino durante o primeiro ano de vida e, após esse período, ocorre a transição progressiva da prevalência, passando a ser mais frequente no sexo feminino. Isso se deve ao fato de que no primeiro ano de vida, o prepúcio de pacientes do sexo masculino não-circuncidados é colonizado por espécies de *Proteus*, facilitando a ocorrência de ITU neste perfil de paciente. Após os 12 meses, essa colonização diminui progressivamente e as questões anatômicas que envolvem o trato urinário feminino passam a ser fatores de risco mais determinantes para o desenvolvimento destas infecções, explicando a inversão de prevalência¹⁹. Entre os principais fatores de risco que predisõem a ocorrência das ITU destacam-se o comprimento reduzido da uretra feminina, favorecendo a ascensão de microrganismos, histórico de constipação intestinal, higienização inadequada da região urogenital e manipulação da genitália.^{4,5}

As ITU são classificadas de acordo com a região do trato urinário acometida⁴, podendo ser limitadas ao trato inferior e provocar cistite e uretrite (ITU baixa), ou estender-se ao trato superior e evoluir com pielonefrite (ITU alta)⁶. A cistite é considerada uma condição não complicada, enquanto a pielonefrite é uma complicação desta condição clínica, que pode resultar em alterações estruturais e/ou

funcionais do aparelho urinário. Ambos os quadros podem ser agudos ou crônicos e ter sua origem fora do ambiente hospitalar (infecção comunitária) ou através dos cuidados em saúde (relacionada à assistência de saúde)⁷.

A suspeita diagnóstica é clínica e confirmada através do resultado positivo bacteriológico das uroculturas, o qual depende da forma de coleta do exame. Na coleta de urina por jato médio, considera-se urocultura positiva a presença de quantidades superiores a 100.000 unidades formadoras de colônias bacterianas (UFC/mL), na coleta por cateterismo vesical, superiores a 1.000 UFC/mL e na punção suprapúbica, qualquer quantidade de UFC/mL é suficiente para considerar o resultado positivo.¹

As bactérias responsáveis pelos quadros de infecção urinária podem ser Gram-positivas ou Gram-negativas, variando sua prevalência de acordo com o sexo, presença ou não de malformações do trato urinário e outras variáveis^{8, 9}. A *Escherichia coli* é o uropatógeno mais frequentemente isolado, porém outras bactérias também podem causar ITU, dentre elas a *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* e *Staphylococcus aureus*^{2,10}.

Ainda que a identificação do agente etiológico seja de grande importância para o tratamento adequado, o manejo terapêutico começa de forma empírica antes do resultado da urocultura, baseado no conhecimento sobre a epidemiologia local e perfil de sensibilidade antimicrobiana^{1,11}, além de fatores como sexo e idade do paciente e origem da infecção (comunidade ou associada aos cuidados de saúde)¹².

Mudanças no perfil de sensibilidade aos antimicrobianos têm sido observadas ao longo do tempo devido à emergência de novos mecanismos de resistência das bactérias, diminuindo a efetividade do tratamento. O uso inadequado e excessivo da antibioticoterapia é um dos fatores que têm contribuído para esta seleção de microrganismos multirresistentes, resultando no aumento do custo para o sistema de saúde¹¹ e prejuízos para o paciente. Diante deste contexto, o presente estudo visa avaliar os principais microrganismos isolados nas uroculturas de menores de 5 anos, excluindo o período neonatal, bem como o perfil de sensibilidade antimicrobiana destes uropatógenos, visando propor um tratamento empírico inicial adequado e atualizado para as infecções do trato urinário pediátricas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo tipo Corte Transversal retrospectivo, avaliando a prevalência e a sensibilidade aos antimicrobianos dos microrganismos isolados em uroculturas de crianças atendidas no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP, no período de março de 2021 a março de 2023. O IMIP é um hospital quaternário, localizado na cidade do Recife, reconhecido como uma das estruturas assistenciais e de ensino mais importantes do país e centro de referência na área pediátrica.

Foram incluídas as uroculturas positivas de crianças menores de 5 anos e excluídas as de menores de 30 dias, as uroculturas com mais de um microrganismo e as culturas positivas de um mesmo paciente em intervalos menores que 30 dias que apresentassem o mesmo uropatógeno isolado e o mesmo antibiograma. Diante da impossibilidade de identificar a forma de coleta do exame, considerou-se positivas as uroculturas com mais de 100.000 unidades formadoras de colônias por ml (UFC).

A disponibilidade de um laboratório para análise microbiológica no complexo hospitalar do IMIP e a alta frequência do atendimento de crianças com suspeita diagnóstica de ITU possibilitaram a análise dos resultados das uroculturas de rotina, juntamente com os antibiogramas. Uma vez coletadas, as uroculturas são enviadas ao laboratório, semeadas em Agar Cled, e incubadas a 37 °C, por 48 horas. Após apresentarem crescimento microbiano, as amostras são direcionadas para identificação e teste de sensibilidade automatizados em equipamento Microscan Walkaway 96 plus®, através do método de microdiluição em placa, seguindo os critérios de padronização do Comitê Brasileiro de Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos – BrCAST.¹³

A sensibilidade aos antimicrobianos foi analisada para os principais microrganismos isolados, considerando como resistente também aqueles que apresentavam sensibilidade intermediária para o fármaco testado.

As informações foram obtidas a partir do banco de dados eletrônico “CientificaLab”, plataforma na qual os resultados das uroculturas e seus antibiogramas ficam arquivados. O instrumento de coleta de dados foi elaborado como uma planilha Excel compartilhada no Google.docs.

Os dados coletados foram data de coleta da urocultura, data de nascimento do paciente, sexo biológico, setor de atendimento do paciente (ambulatório, emergência, enfermaria e Unidade de Terapia Intensiva - UTI), quantidade de UFC/ml na urocultura, microrganismo isolado, e perfil de sensibilidade aos antimicrobianos.

O banco de dados foi revisado e as incoerências foram corrigidas para realizar a análise estatística no software STATA 13.0. A análise descritiva envolveu medidas de tendência central e de dispersão para as variáveis contínuas e distribuição de frequências para as variáveis categóricas. Para comparação entre os grupos foram realizados o teste t de Student e o qui-quadrado de Pearson quando adequado.

A pesquisa seguiu a Resolução 466/12 para pesquisa em seres humanos e foi aprovada no Comitê de Ética sob o número CAAE: 61157722.6.0000.5201. A autorização para utilização destes dados foi solicitada por comunicação telefônica ou WhatsApp e através do envio do TCLE ao responsável da criança via e-mail ou WhatsApp.

RESULTADOS

Foram analisados os resultados de 610 uroculturas positivas envolvendo 425 pacientes. Do total de pacientes, 325 fizeram apenas uma e os outros 100 pacientes entre 2 e até 9 uroculturas.

Dos 425 pacientes, 219 (51,5%) eram do sexo feminino e 263 eram menores de 24 meses (61,9%). A média de idade para o sexo masculino foi $16,2 \pm 15,7$ meses e quando comparada com a do sexo feminino ($23,6 \pm 16,8$) a diferença foi estatisticamente significativa ($<0,001$).

Dentre todos os setores de atendimento/ coleta do exame, houve predomínio da *Escherichia coli* (44,3%), *Klebsiella spp* (17,4%), *Proteus spp.* (10,6%), *Pseudomonas spp.* (10,1%) e *Enterobacter spp.* (2,6%). A tabela 1 apresenta a distribuição dos microrganismos isolados de acordo com o setor de coleta. A *E. coli* foi o agente mais frequente na emergência pediátrica, ambulatório e enfermaria com frequência de isolamento 176 (51,1%), 71 (44,9%) e 18 (24,3%) culturas respectivamente, nestes setores. Foi observado que na UTI pediátrica, a *Candida albicans* e *K. pneumoniae* obtiveram destaque como principais agentes isolados, apresentando frequência de 21,1% para ambos.

Dos 263 menores de 24 meses, 145 (55,1%) eram do sexo masculino e dentre as crianças do sexo masculino, 70,4% tinham menos de dois anos. A distribuição dos principais microrganismos isolados na primeira urocultura dos pacientes de acordo com sexo e faixa etária está apresentada na Tabela 2.

A frequência dos microrganismos isolados variou de acordo com idade e sexo, sendo observados nos menores de 24 meses maior frequência de *E. coli*, *Klebsiella spp.*, e *Pseudomonas spp.*, respectivamente, enquanto nas crianças de 24 a 60 meses o *Proteus spp.* ocupou o terceiro lugar. Dos 43 isolados de *Proteus spp.*, 27 (62%) eram de pacientes masculinos, sendo destes 16 (37%) menores de 24 meses.

Tabela 1 – Prevalência e distribuição dos microrganismos isolados nas 610 uroculturas de menores de cinco anos de acordo com o setor de coleta. IMIP março de 2021 a março de 2023.

| | EMERGEN CIA N (%) | AMBULA TÓRIO N (%) | ENFERMA RIA N (%) | UTI N (%) | TODOS OS SETORES N (%) |
|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|----------------------|---------------------------------------|
| Gram Negativos | | | | | |
| <i>Escherichia coli</i> | 176 (51,1) | 71 (44,9) | 18 (24,3) | 5 (15,1) | 270 (44,3) |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 54 (15,6) | 22 (13,9) | 15 (20,2) | 7 (21,1) | 98 (16,0) |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> | 4(1,1) | 3(1,9) | 1(1,3) | - | 8 (1,3) |
| <i>Klebsiella varicola</i> | - | 1(0,6) | - | - | 1 (0,1) |
| <i>Pseudomonas aeruginosas</i> | 27 (7,8) | 16 (10,1) | 15 (20,7) | 3 (9,0) | 61 (10,0) |
| <i>Pseudomonas putida</i> | - | - | 1 (1,3) | - | 1 (0,1) |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 38 (11,0) | 12 (7,5) | 8 (10,8) | 2 (6,0) | 60 (9,8) |
| <i>Proteus vulgaris</i> | 5 (1,4) | - | - | - | 5 (0,8) |
| <i>Providencia stuartii</i> | - | 1 (0,6) | - | - | 1 (0,1) |
| <i>Providencia rettgeri</i> | 1 (0,2) | - | - | - | 1 (0,1) |
| <i>Serratia marcescens</i> | 2 (0,58) | 1 (2,5) | 2 (2,7) | - | 5 (0,8) |
| <i>Serratia odorifera</i> | 1 (0,2) | - | - | - | 1 (0,1) |
| <i>Citrobacter koseri</i> | 2 (0,5) | 3 (1,9) | 1 (1,3) | - | 6 (0,9) |
| <i>Citrobacter freundii</i> | 1 (0,2) | 1 (0,6) | 1 (1,3) | - | 3 (0,4) |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | - | - | 1 (1,3) | - | 1 (0,1) |
| <i>Enterobacter asburiae</i> | 2 (0,5) | 2 (1,2) | - | - | 4 (0,6) |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 7 (2,0) | 4 (2,5) | 2 (2,7) | - | 13 (2,1) |
| <i>Morganella morganii</i> | 5 (1,4) | 5 (3,1) | 3 (4,0) | - | 13 (2,1) |
| <i>Burkholderia cepacia</i> | 1 (0,2) | 2 (1,2) | - | 1 (3,0) | 4 (0,6) |
| <i>Kluyvera ascorbata</i> | 1 (0,2) | - | - | - | 1 (0,1) |
| Gram Positivos | | | | | |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 9 (2,6) | 9 (5,7) | 1(1,3) | 4 (12,1) | 23 (3,7) |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 4 (1,1) | - | - | - | 4 (0,6) |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 1 (0,2) | 3 | - | - | 4 (0,6) |
| <i>Streptococcus bovis</i> | 1 (0,1) | - | - | - | 1 (0,1) |
| Fungos | | | | | |
| <i>Candida albicans</i> | 3 (0,8) | 1 (0,6) | 3 (4,0) | 7 (21,2) | 14 (2,3) |
| <i>Candida spp (não albicans)</i> | - | 1 (0,6) | 2 (2,6) | 4 | 7 (1,0) |
| Todos os microrganismos | 345 | 158 | 74 | 33 | 610 |

Tabela 2 – Distribuição dos principais microrganismos isolados na primeira urocultura identificada no período do estudo dos 425 pacientes menores de cinco anos de acordo com o sexo e a faixa etária. IMIP, março de 2021 a março de 2023

| | SEXO | | | | Todos os pacientes | |
|---------------------------------|-------------------|------------|--------------------|-----------|--------------------|------------|
| | Feminino n=219 | | Masculino n=206 | | N=425 | |
| | <24 meses | ≥24 meses | <24 meses | ≥24 meses | <24 meses | ≥24 meses |
| Total de pacientes n (%) | 118 (53,9) | 101 (46,1) | 145 (70,4) | 61 (29,6) | 263 (61,9) | 162 (38,1) |
| Microorganismos n (%) | | | | | | |
| <i>E. coli</i> | 66 (55,9) | 60 (59,4) | 52 (35,8) | 16 (26,2) | 118 (44,8) | 76 (46,9) |
| <i>Klebsiella spp.</i> | 16 (13,5) | 15 (15,4) | 27 (18,6) | 13 (21,3) | 43 (16,3) | 28 (17,2) |
| <i>Pseudomonas spp.</i> | 11 (9,3) | 5 (4,9) | 13 (8,9) | 7 (11,4) | 24 (9,1) | 12 (7,4) |
| <i>Proteus spp.</i> | 3 (2,5) | 11 (11,0) | 16 (11,0) | 13 (21,3) | 19 (7,2) | 24 (14,8) |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 6 (5,0) | 2 (2,0) | 9 (6,2) | 3 (4,9) | 15 (5,7) | 5 (3,0) |
| Outros | 16 (13,8) | 8 (7,9) | 28 (19,5) | 9 (14,7) | 44 (16,9) | 17 (10,7) |

A Tabela 3 apresenta a sensibilidade dos principais uropatógenos isolados aos antimicrobianos testados. Isolados de *E. coli*, *Klebsiella spp* e *Proteus spp* apresentaram sensibilidade superior a 90,0% para a Amicacina e Amoxicilina associada ao Clavulanato, e inferior a 60% para o Sulfametoxazol associado ao Trimetoprim (SMT+TMP). A sensibilidade da *E. coli* para a Nitrofurantoina foi 97,3% e 82% para Gentamicina. Os isolados de *Pseudomonas spp.*, testados apresentaram sensibilidade inferior a 62% para os antimicrobianos testados. As bactérias do grupo *Enterobacter spp.* apresentaram boa sensibilidade à Ampicilina quando comparada às outras do grupo das Gram-negativas, com 100,0% das 17 amostras sensíveis, porém com menor sensibilidade (0,0%) a Amoxicilina com Clavulanato nas 4 amostras testadas.

Tabela 3 – SENSIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS DOS PRINCIPAIS MICRORGANISMOS GRAM NEGATIVOS ISOLADOS NAS UROCULTURAS DE MENORES DE CINCO ANOS. IMIP MARÇO DE 2021 A MARÇO DE 2023.

| BACTÉRIAS | AMICACINA | AMPICILINA | AMOXACILINA + CLAVULANATO | AZTREONAM | CEFTAZIDIME | CEFOTAXIMA | CIPROFLOXACINA | CEFEPIME | CEFUROXIMA | ERTAPENEM | NITROFURANTOINA | GENTAMICINA | IMPENEM | LEVOFLOXACINO | MEROPENEM | PIPERACILINA +TAZOBACTAM | SULFAMETOXAZOL + TRIMETOPRIM | FOSFOMICINA |
|--------------------------|----------------|----------------|---------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------------|------------------------------|---------------|
| Gram-negativas | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Escherichia coli</i> | 96,6* (267) | 28,0* (264) | 97,5* (161) | 75,0* (268) | 78,2* (266) | 76,4* (267) | 72,6* (212) | 79,5* (269) | 35,6* (241) | 100* (1) | 97,3* (265) | 82,0* (267) | 98,8* (268) | 79,4* (268) | 100* (268) | 95,9* (269) | 55,2* (268) | 93,3* (60) |
| <i>Klebsiella spp.</i> | 90,6* (107) | | 98,1* (54) | 59,8* (107) | 59,0* (105) | 58,8* (107) | 72,6* (212) | 59,8* (107) | 27,8* (97) | 91,2* (80) | 100* (2) | 74,2* (105) | 93,4* (106) | 67,2* (107) | 92,5* (107) | 78,5* (107) | 57,0* (107) | 90,0* (20) |
| <i>Proteus spp.</i> | 93,8* (65) | 50,0* (58) | 100* (44) | 65,5* (61) | 64,0* (64) | 65,6* (64) | 62,2* (53) | 68,7* (64) | 21,4* (56) | 100* (57) | - | 67,1* (64) | 64,7* (34) | 74,6* (63) | | 96,9* (65) | 60,0* (65) | 85,0* (7) |
| <i>Pseudomonas spp.</i> | 83,8* (62) | - | - | 12,5* (32) | 27,4* (62) | - | 71,4* (49) | 33,8* (62) | - | - | - | 69,3* (62) | 33,3* (60) | - | 88,5* (61) | 67,2* (61) | - | - |
| <i>Enterobacter spp.</i> | - | 100* (17) | 0,0* (4) | - | 35,2* (17) | 35,2* (17) | 56,2* (16) | 52,9* (17) | 33,3* (6) | 100* (12) | - | 70,5* (17) | 100* (17) | 64,7* (17) | 100* (17) | 70,5* (17) | 68,7* (17) | 66,6* (3) |

* percentual de sensibilidade (número de amostras testadas)

Tabela 4 – Sensibilidade aos antimicrobianos dos principais microrganismos Gram positivos isolados nas uroculturas de menores de cinco anos. IMIP março de 2021 a março de 2023.

| BACTÉRIAS | AMPICILINA | CIPROFLOXACINA | TRIMETROPIM + SULFAMETOXAZOL | FOSFOMICINA | NITROFURANTOINA | GENTAMICINA | IMIPENEM | LEVOFLOXACINA | TIGECLINA | NORFLOXACINA | CLINDAMICINA | LINEZOIDA | PENICILINA | ESTREPTOMICINA | TEICOPLANINA | VANCOMICINA | ERITROMICINA | OXACILINA | TETRACICLINA | LINEZOIDA |
|------------------------------|--------------|----------------|------------------------------|-------------|-----------------|--------------|------------|---------------|------------|--------------|--------------|-------------|-------------|----------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|------------|
| Gram-positivas | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 100* (23) | - | - | - | 100 (10) | 92,3 (12) | 100 (1) | 100 (10) | 100 (1) | 100 (10) | - | 100 (21) | 100 (14) | 100 (13) | 100 (23) | 100 (22) | - | - | - | - |
| <i>Staphylococcus spp.</i> | - | 42,8 (3) | 75,0 (8) | 100 (3) | - | 87,5 (8) | - | 50,0 (8) | - | - | 57,1 (7) | 100 (8) | 0,0 (8) | - | 100 (8) | 87,5 (8) | 28,5 (7) | 28,5 (7) | 66,6 (3) | 100 (8) |

* percentual de sensibilidade, (número de amostras testadas)

O principal agente Gram-positivo isolado foi o *Enterococcus faecalis*, com sensibilidade superior a 90% para todos os antimicrobianos testados (Tabela 4). Nas uroculturas com isolamento de *Staphylococcus spp.* foi observada sensibilidade inferior a 65,0% para Clindamicina, Eritromicina, Oxacilina e Tetraciclina; em torno de 87,5% para Vancomicina e Gentamicina e todos os isolados foram sensíveis a Linezolida, Teicoplanina e Fosfomicina.

Das 610 uroculturas analisadas, 560 (91,8%) foram isolados de bactérias Gram-negativas, sendo as mais prevalentes, em ordem decrescente, a *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Proteus mirabilis*, correspondendo a 87,3% das bactérias Gram-negativas analisadas e 80,2% do total de agentes. A soma da apresentação da *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae* e *Morganella morganii*, totalizou 39 uroculturas, representando aproximadamente 7% das Gram-negativas. As demais bactérias Gram-negativas encontradas no estudo (14), totalizaram 10% da amostra das Gram-negativas.

Ao testar a sensibilidade de todas as bactérias do grupo das Gram-negativas, observou-se maior sensibilidade a Amoxicilina com Clavulanato e Amicacina, com 98,3% e 93,0% respectivamente, menor sensibilidade para Cefuroxima, Ampicilina, SMT+TMP e, com 22,8%, 31,1% e 60,0% de amostras sensíveis, respectivamente, e sensibilidade à Gentamicina de 77,2% (Tabela 5).

Tabela 5 – Comparação de sensibilidade aos antimicrobianos dos microorganismos Gram negativos e Gram positivos isolados na primeira amostra de urocultura. IMIP, março de 2021 a março de 2023

| | AMOSTRAS TESTADAS n | SENSIVEL (%) | INTERMEDIARIA (%) | RESISTENTE (%) | AMOSTRAS TESTADAS n | SENSIVEL (%) | INTERMEDIARIA (%) | RESISTENTE (%) |
|---|---------------------|--------------|-------------------|----------------|---------------------|--------------|-------------------|----------------|
| | GRAM NEGATIVOS | | | | GRAM POSITIVOS | | | |
| Aminoglicosídeos | | | | | | | | |
| AMICACINA | 375 | 93,0 | 1,8 | 5,0 | | | | |
| GENTAMICINA | 373 | 77,2 | 1,0 | 21,7 | 16 | 93,7 | - | 6,2 |
| Betactâmicos ± inibidor de betactamase | | | | | | | | |
| PENICILINA | | | | | 15 | 73,3 | - | 26,6 |
| AMPICILINA | 247 | 31,1 | - | 68,8 | 20 | 100,0 | - | - |
| AMOXACILINA + CLAVULANATO | 186 | 98,3 | - | 1,6 | | | | |
| OXACILINA | | | | | 4 | 50,0 | - | 50,0 |
| PIPERACINA + TAZOBACTAM | 377 | 88,3 | 1,6 | 10, | | | | |
| AZTREONAM | 353 | 66,8 | 6,8 | 26,3 | | | | |
| FOSFOMICINA | 63 | 88,9 | - | 11,1 | 1 | 100,0 | - | |
| Carbapenêmicos | | | | | | | | |
| ERTAPENEM | 251 | 97,2 | - | 2,8 | | | | |
| IMIPENEM | 346 | 87,8 | 7,5 | 4,6 | | | | |
| MEROPENEM | 381 | 96,3 | 0,8 | 2,9 | | | | |
| Cefalosporinas | | | | | | | | |
| 2ª geração | | | | | | | | |
| CEFUROXIMA | 404 | 31,4 | 42,5 | 25,9 | | | | |
| 3ª geração | | | | | | | | |
| CEFOTAXIMA | 327 | 71,2 | 2,1 | 26,6 | | | | |
| CEFTAZIDIMA | 375 | 67,7 | 6,1 | 26,1 | | | | |
| CEFTAZIDIME + AVIBACTAM | 31 | 90,32 | - | 9,7 | | | | |
| 4ª geração | | | | | | | | |
| CEFEPIME | 375 | 70,1 | 5,3 | 24,5 | | | | |
| CEFTOLOZANE + TAZOBACTAM | 30 | 70,0 | - | 30,0 | | | | |
| Quinolonas | | | | | | | | |
| NITROFURANTOINA | 192 | 97,9 | - | 2,0 | 9 | 100,0 | - | - |
| CIPROFLOXACINA | 293 | 67,9 | 6,83 | 25,2 | | | | |
| LEVOFLOXACINA | 339 | 76,1 | 8,5 | 15,3 | 14 | 85,7 | - | 14,3 |
| NORFLOXACINA | 87 | 63,2 | 14,9 | 21,8 | 9 | 100,0 | - | - |
| Sulfonamidas | | | | | | | | |
| SULFAMETOXAZOL TRIMETROPIM | 345 | 60,0 | 1,1 | 38,8 | 5 | 80,0 | - | 20,0 |
| Macrolídeo | | | | | | | | |
| ERITROMICINA | | | | | 4 | 50,0 | - | 50,0 |
| Oxazolidinonas | | | | | | | | |
| LINEZOLIDA | | | | | 23 | 100,0 | - | - |
| Glicopeptídeo | | | | | | | | |
| TEICOPLANINA | | | | | 25 | 100,0 | | |
| VANCOMICINA | | | | | 24 | 100,0 | | |

DISCUSSÃO

Neste estudo foram analisados retrospectivamente os resultados positivos de uroculturas de menores de cinco anos, excluindo o período neonatal. Na amostra estudada houve predomínio de crianças do sexo feminino. Os principais microrganismos isolados foram as bactérias Gram-negativas, sobretudo *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp (mirabilis + vulgaris)* e *Pseudomonas spp (aeruginosas + putida)*. O *Proteus spp.*, teve frequência elevada em crianças do sexo masculino com idade menor que 24 meses. Os Gram-negativos apresentaram maior sensibilidade à Amoxicilina associada a Clavulanato e Amicacina. A Nitrofurantóina foi testada apenas para os isolados de *E. coli*, que obtiveram alta sensibilidade.

Observou-se que muitos pacientes apresentaram mais de uma urocultura positiva nesse período, sugerindo a possibilidade de infecção urinária de repetição. Porém, pelo desenho do estudo, não foi possível acessar os pacientes e seus prontuários e, dessa forma, afastar malformação do trato urinário ou outra causa base.

As bactérias mais isoladas foram *E. coli*, *Klebsiella spp.* e *Proteus spp.* de 44,3%, 17,4%, e 10,6%, respectivamente. Tais achados se aproximam dos encontrados em estudo realizado no ano de 2021, no Paraná (Maringá)¹⁴, envolvendo 1506 menores de 12 anos agrupados em diferentes faixas etárias que analisou cerca de 185 (12,3%) uroculturas positivas (12) e com maior número de crianças do sexo feminino tendo identificado uma frequência de 51,7%, 12,3%, 11,3%, para os uropatógenos supracitados. No estudo realizado no IMIP, a *Pseudomonas spp.* foi o quarto agente mais frequente (10,1%), enquanto no estudo de Maringá, ocupou o sétimo lugar (3,4%) em prevalência, antecedido por *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus faecalis* e *Enterobacter*.

A prevalência destes uropatógenos variou conforme o setor de coleta do exame. A *E. coli* foi o principal microrganismo isolado na emergência pediátrica, ambulatório e enfermaria e o terceiro agente mais frequente na UTI pediátrica, onde a *Candida albicans* e *K. pneumoniae* ocuparam lugar de destaque. Esse padrão é similar ao identificado no estudo realizado em 2010, envolvendo crianças

internadas em hospital no norte da Índia¹⁵, com maior prevalência de *Candida albicans*, seguida por *Enterococcus* e *E. coli*.

Estudo envolvendo pacientes atendidos na urgência pediátrica de hospital de Madrid nos períodos de 2008 a 2010 e 2017 a 2019, relatou maior frequência das ITUs no sexo masculino durante o primeiro ano de vida e no sexo feminino a partir deste período¹⁶, provavelmente pelo menor comprimento da uretra feminina facilitar a ascensão de bactérias. No presente estudo, aproximadamente metade das uroculturas positivas analisadas foram de pacientes do sexo masculino e observou-se que a média e mediana de idade foi menor para este sexo com importantes diferenças na prevalência das bactérias isoladas. A *E. coli* foi mais frequente entre as meninas independente da faixa etária, enquanto no sexo masculino, representou cerca de 1/3 das infecções com aumento relativo da frequência de *Proteus* principalmente nas crianças com 2 ou mais anos de idade.

Tal perfil foi comparado com estudo realizado em hospital público de referência em Minas Gerais¹⁷, envolvendo 264 menores de 12 anos hospitalizados durante o período de 2007 a 2017, que encontrou prevalência de 52,3% ao sexo feminino, mostrando uma inversão no perfil de acometimento provavelmente pela faixa etária envolvida com cerca de 15% de crianças com mais de 5 anos.

No presente estudo, foi analisada a sensibilidade dos uropatógenos isolados, conforme sugerido pela padronização do BrCAST (Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) e enfatizados os principais antimicrobianos utilizados no tratamento das ITU. Ao estudar o padrão de sensibilidade da *E. coli*, verificou-se maior sensibilidade aos carbapenêmicos (Meropenem, Imipenem), Amoxicilina associada a Clavulanato, nitrofurantoína e amicacina, com sensibilidade superior a 95%. Todavia, foi encontrado menor sensibilidade para ampicilina, Cefalosporina de IV geração (Cefuroxima), sulfonamidas (SMT+TMP) e quinolonas (Norfloxacin e Ciprofloxacina), com sensibilidade inferior a 75%. Quando comparado ao estudo realizado pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) no período de 2013 a 2016, envolvendo 8857 uroculturas positivas de pacientes pediátricos e adultos atendidos em hospital universitário¹⁸, percebe-se uma maior sensibilidade dos Gram-negativos isolados no IMIP, à amoxicilina associado ao clavulanato e a nitrofurantoína, com

menor sensibilidade aos demais antimicrobianos testados (Amicacina, Ampicilina, SMT+TMP, Norfloxacin e Ciprofloxacina.)

A *Klebsiella spp.*, segunda em frequência de todos os uropatógenos isolados, apresentou maior sensibilidade à Amoxicilina associada ao Clavulanato (98%); sensibilidade superior a 90% aos carbapenêmicos (Imipenem, Meropenem e Ertapenem) e próxima de 90% para a Amicacina e a Fosfomicina. A sensibilidade foi menor que 60% para Aztreonam, CIII (Ceftazidima e Cefotaxima), CIV (Cefepime) e SMT+TMT. Dentre todos os antimicrobianos analisados, a *Klebsiella spp* demonstrou menor sensibilidade para a cefalosporina de II geração (Cefuroxima), sendo inferior a 30% (27,8%). No estudo de Santa Catarina anteriormente citado, a sensibilidade da *Klebsiella spp.* foi maior para a Amicacina (97,8%), seguida dos carbapenêmicos (Meropenem e Ertapenem >84%), enquanto para a Amoxicilina associada ao Clavulanato foi inferior ao percentual observado nas amostras do IMIP, com sensibilidade de 70%. No mesmo estudo, a sensibilidade à Gentamicina e SMT+TMT foi de aproximadamente 80%. Notou-se queda importante na sensibilidade à Cefuroxima em relação aos dois estudos, com percentual de 64,4% em Santa Catarina e 27,8% no IMIP. Cerca de 22,8% dos isolados de *Klebsiella spp* em Santa Catarina eram sensíveis à Nitrofurantoína, enquanto este antimicrobiano foi testado apenas duas vezes no IMIP, com sensibilidade de 100%.

Em aproximadamente 5% das amostras isoladas foram identificados microrganismos Gram-positivos, com destaque para *Enterococcus faecalis*, o qual apresentou sensibilidade superior a 90% aos antibióticos testados. Quando comparado ao estudo de Minas Gerais¹⁷, observou-se diferença nos resultados, com sensibilidade de 80% à Ampicilina e 60% à Gentamicina. O número de amostras com crescimento de bactérias Gram-positivas nas uroculturas costuma ser pequeno na literatura, o que dificulta comparações relevantes em relação à sua incidência e suscetibilidade. O *Staphylococcus spp.*, que representou menos de 1,5% dos microrganismos identificados, apresentou perfil de sensibilidade variável, sendo 100% das amostras testadas sensíveis à Fosfomicina, Linezolid e Teicoplanina e 85% à Gentamicina e Vancomicina.

Visando identificar um antimicrobiano com maior cobertura para as bactérias gram negativas foi observado maior sensibilidade à Amoxicilina com Clavulanato e Amicacina, e menor sensibilidade para Cefuroxima, Ampicilina, SMT+TMP sugerindo a possibilidade de mudanças no esquema preconizado. A Cefalexina é hoje um dos antibióticos mais prescritos empiricamente no tratamento das infecções do trato urinário em crianças, porém, de acordo com a padronização do BrCAST, as cefalosporinas de primeira geração não estão inclusas nas testagens dos antibiogramas, não sendo possível avaliá-la no presente estudo. Visto que a sensibilidade das *E. coli* é reduzida para todas as gerações de cefalosporinas testadas, é válido presumir que a resistência deste microrganismo à Cefalexina também aumentou, levantando, assim, o questionamento sobre a manutenção desse antimicrobiano como primeira opção de terapia empírica.

CONCLUSÃO

O estudo das mudanças no perfil de sensibilidade aos antimicrobianos dos uropatógenos é importante para possibilitar a disponibilização do melhor tratamento empírico para as infecções do trato urinário. Na escolha do antimicrobiano, as diferenças epidemiológicas de cada localidade, bem como dos serviços de saúde envolvidos, devem ser consideradas, sendo importante as investigações periódicas para determinar os principais agentes etiológicos e sua sensibilidade aos antimicrobianos disponíveis. Neste estudo, observou-se sensibilidade reduzida dos uropatógenos, sobretudo da *E. coli*, às cefalosporinas, levantando o questionamento acerca da utilização desta classe antimicrobiana como primeira escolha no tratamento empírico das ITUs. A identificação de uma boa sensibilidade dos principais Gram-negativos à Amoxicilina associada ao Clavulanato sugere a indicação deste medicamento como escolha principal, gerando importantes implicações no protocolo vigente de tratamento das infecções do trato urinário na pediatria do IMIP.

REFERÊNCIAS

- 1- Sociedade Brasileira de Nefrologia [home page na internet]. Infecção do trato urinário [acesso em 21 abr 2021]. Disponível em: <https://www.sbn.org.br/orientacoes-e-tratamentos/doencas-comuns/infeccao-urinaria/>
- 2- Silva ACS e, Oliveira EA., Mak RH. Urinary tract infection in pediatrics: an overview. J. Pediatr. (Rio J.) [Internet]. 2020 Mar [cited 2021 Apr 21] ; 96(Suppl 1): 65-79. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572020000700065&lng=en. Epub Apr 17, 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2019.10.006>.
- 3- Riyuzo MC, Macedo CS, Bastos HD. Fatores associados à recorrência da infecção do trato urinário em crianças. Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil. 2007 Apr;7(2):151–7.
- 4-Tratado de pediatria / organização Sociedade Brasileira de Pediatria. - 5. ed. - Barueri [SP]: Manole, 2022.
- 5- Da Silva PPA, De Araújo YB, Leal GKG, Júnior J da S. Fatores de risco para infecções no trato urinário: revisão integrativa. Revista Eletrônica Acervo Saúde. 2021 Jan 31;13(1):e5812.
- 6- Lopes HV, Tavares W. Diagnóstico das infecções do trato urinário. Revista da Associação Médica Brasileira. 2005 Dec;51(6):306–8.
- 7- T HOEN, Lisette A. et al. Update of the EAU/ESPU guidelines on urinary tract infections in children. European urology, v. 73, n. 5, p. 783-791, 2018.
- 8- Simões e Silva AC, Oliveira EA. Update on the approach of urinary tract infection in childhood. J. Pediatr. (Rio J.) [Internet]. 2015 Dec [cited 2021 Apr 21] ; 91(6 Suppl 1):

S2-S10. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572015000800002&lng=en <http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2015.05.003>.

9- Meneses RSCP, Mello MJG, Neto JPMR, Correia JB. Antimicrobial resistance in uropathogens in children from Brazil: ATB Resistance in uropathogens in children. Recife. Dissertação [Mestrado em Saúde Materno Infantil] - Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira; 2009.

10- Ganesh R, Shrestha D, Bhattachan B, Rai G. Epidemiology of urinary tract infection and antimicrobial resistance in a pediatric hospital in Nepal. BMC Infect Dis. 2019 May 14;19(1):420.

11- Demir M, Kazanasmaz H. Uropathogens and Antibiotic Resistance in the Community and Hospital-Induced Urinary Tract Infected Children. Journal of Global Antimicrobial Resistance. 2020 Mar [acesso em 21 abr 2021]; volume 20: 68-73. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.07.019>

12- Oliveira SM, Santos LLG. Infecção do trato urinário: estudo epidemiológico em prontuários laboratoriais. Journal Health NPEPS. 2018; 3(1):198-210.

13- BrCAST – Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - [Internet]. brcast.org.br. Available from: <https://brcast.org.br/>

14- Ermino KT, Romanichen FMDF. Incidência de infecção urinária e perfil de resistência bacteriana em crianças na comunidade nos últimos 4 anos na cidade de Maringá-PR, Brasil: Incidence of urinary infection and profile of bacterial resistance in children in the community in the past 4 yeaes in the city of Maringá-PR, Brazil. Brazilian Journal of Development [Internet]. 2022 Nov 10 [cited 2023 Oct 5];8(11):72886–99.

15- BRINDHA, S. M. et al. Study of Nosocomial Urinary Tract Infections in a Pediatric Intensive Care Unit. *Journal of Tropical Pediatrics*, v. 57, n. 5, p. 357-362, outubro de 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/tropej/fmq104>.

16-Romo Rosado, M., Granados Molina, A., Lagares Velasco, A., Caro Chinchilla, G., Vidal Lana, P., La Orden Izquierdo, E., & Salar Vidal, L. (2022). Urinary Tract Infection in Pediatrics: Study of Uropathogens and Their Resistance in a Madrid Hospital. *Archivos Españoles de Urología*, 75(9), 791-797. <https://doi.org/10.56434/j.arch.esp.urol.20227509.115>

17- Valadares PC, Dias C dos S, Romanelli RM de C, Bragança JWF, Rodrigues LU, Lima MC de S, et al. Prevalência e susceptibilidade de bactérias isoladas em uroculturas de pacientes internados em hospital pediátrico público. *Revista Médica de Minas Gerais*. 2021;31.

18- Izadora C. Prevalência e perfil de sensibilidade aos antimicrobianos de bactérias isoladas de pacientes com Infecção do Trato Urinário (ITU) atendidos no Hospital Universitário/UFSC. 2018 Nov 22 [cited 2023 Oct 5]; Available from: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/199281>

19- <https://www.scielo.br/j/jped/a/VdBfcwYLCXyWwPqJhTfmSyp/>

20- file:///C:/Users/LG/Downloads/admin,+5856-22012-1-CE.pdf