

FATORES DE RISCO ASSOCIADOS A RESISTÊNCIA A CIPROFLOXACINA EM ENTEROBACTÉRIAS CAUSADORAS DE INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO

LISIANE MARTINS VOLÇÃO¹; JULIANO LACAVA PEREIRA²; CARLA VITOLA GONÇALVES²; DANIELA FERNANDES RAMOS²; PEDRO EDUARDO ALMEIDA; ANDREA VON GROLL³

¹Universidade Federal do Rio Grande – lisivolcao@hotmail.com

²Universidade Federal do Rio Grande – julianolacava@gmail.com

³Universidade Federal do Rio Grande – avongrol@hotmail.com

1. INTRODUÇÃO

As infecções do trato urinário (ITU) estão entre as mais frequentes causas de consulta médica e responsável por elevado consumo de antimicrobianos. Além disto, elas representam a principal infecção nosocomial, ocasionando o prolongamento da internação hospitalar, aumento da morbidade e mortalidade, e, conseqüentemente, o aumento de custos associados à saúde pública (Peleg & Hooper, 2010).

Entre os antimicrobianos mais frequentemente utilizados no tratamento da ITUs estão as fluoroquinolonas (FQs), sendo prescritas rotinamente de forma empírica, principalmente para as ITUs adquiridas na comunidade. O crescente consumo FQs, tais como norfloxacin e ciprofloxacina, tem levado a um aumento de resistência, sendo essencial o conhecimento regionalizado para a indicação de terapias baseadas em evidências.

O objetivo do presente estudo foi analisar os fatores de risco para resistência a fluoroquinolonas em cepas bacterianas gram-negativas, provenientes de uruculturas positivas do Hospital Universitário Miguel Corrêa Jr., no município de Rio Grande, Rio Grande do Sul.

2. METODOLOGIA

Este foi um estudo retrospectivo, observacional e analítico feito a partir da coleta e digitação dos dados em planilha Excel das Infecções do Trato Urinário do Hospital Universitário Dr. Miguel Riet Corrêa Jr. - FURG, Rio Grande, de 01 de agosto de 2012 a 31 de julho de 2013. Foram selecionadas para análise dos fatores de risco apenas bactérias gram-negativas, e em seguida foi realizada a análise de consistência, através da criação e categorização das variáveis e verificação das freqüências no programa SPSS 17.0. Foi categorizada como variável dependente a resistência a levofloxacin, para as variáveis independentes foram consideradas: demográficas (idade e sexo), características da origem da ITU (tipo de infecção, local de origem da amostra e tempo de internação) e características das cepas bacterianas (espécie e presença/ausência de ESBL). A fim de comparar as proporções, utilizou-se o Teste do χ^2 a um nível de significância de 95%. Após obter a Razão de Prevalência (RP) e seus respectivos intervalos de confiança (IC95%), foram incluídas na análise multivariada as variáveis com valor de $p \leq 0,02$. A Regressão de Poisson com ajuste robusto da variância foi utilizada nos seguintes níveis hierárquicos: idade e sexo; tipo de infecção, local de origem da amostra e tempo de internação; espécie bacteriana e presença/ausência de ESBL.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com os dados do presente estudo (tabela 1), pode-se observar um aumento linear da resistência com o aumento da idade dos pacientes, indivíduos com idade igual ou superior a 50 anos apresentaram mais chances de ter resistência a ciprofloxacina. Outros estudos já observam este processo (Soraas et al., 2013; Linhares et al., 2013), associando-o principalmente a maior permanência deste grupo no ambiente hospitalar, e a consequente exposição a cepas bacterianas multiresistentes. Na análise, houve diferença significativa quando foi analisada a frequência de resistência das cepas entre o sexo masculino e feminino. As chances de se ter cepas resistentes em homens foi três vezes maior (RP 3,12; IC95%: 1,97-4,96) do que para as mulheres. Na literatura já pode se observar esse comportamento (Uzunovic-Kamberovic 2006; Linhares et al., 2013), Kock et al. (2008) notaram que os pacientes do sexo masculino tinham uma maior prevalência de espécies bacterianas que eram mais resistentes, contudo neste estudo, assim como nas mulheres a espécie mais frequentemente isolada nos homens também foi *E. coli*, não havendo relação semelhante ao estudo citado. Algumas limitações deste estudo, como a falta de informações semelhantes as analisadas por Smithson et al. (2014), as quais referem-se a uma possível ITU passada, presença de anormalidades no trato urinário, uso prévio de antibiótico ou estado fisiológico do paciente, impedem maiores conclusões.

De acordo com a presente análise, o hospital como origem da ITU foi um fator de risco para resistência, são duas vezes mais chances de se adquirir cepas resistentes no ambiente hospitalar do que na comunidade. Das amostras analisadas, mais de 50% das cepas resistentes a ciprofloxacina (RP 2,33; IC95%: 1,41-3,83) eram de adultos internados, seguido pelos casos atendidos na emergência. Somado a isto, neste estudo o tempo de internação (sete dias ou mais) também se mostra como um fator de risco para resistência (RP 2,58; IC95%: 1,46 - 4,56). Hsueh et al. (2005) observaram a associação entre a resistência antimicrobiana de cepas gram-negativas causadoras de infecções hospitalares com o uso de antibióticos, tornando assim o hospital, um ambiente de alta pressão seletiva, selecionando dentro da população bacteriana cepas mais resistentes. Apesar de a espécie bacteriana ter sido excluída como fator de risco para resistência a ciprofloxacina em ITU's na análise ajustada, provavelmente ao baixo número de amostras, há algumas questões que devem ser salientadas, como os altos índices de resistência a fluoroquinolonas apresentados por *Pseudomonas aeruginosa* (58,3%) e *Acinetobacter baumannii* (75%).

Quando analisada a presença de ESBL nas cepas gram-negativas, nota-se que 84,7% das cepas resistentes a ciprofloxacina possuem esta enzima (RP 11,63; IC95%: 5,12 - 26,46). A presença de ESBL torna-se um fator de risco para resistência, são onze vezes mais chances de se ter resistência a ciprofloxacina quando essa enzima está presente. Enquanto que alguns estudos associam as quinolonas como um fator de risco para o desenvolvimento de ESBL's (Lautenbach et al., 2001; Martinez-Martinez et al., 2002; Rodriguez-Bano et al., 2010), outros autores demonstram a associação semelhante ao presente trabalho, ou seja, a presença de ESBL como fator de risco para a resistência a este grupo de fármacos (Uzunovic-Kamberovic 2006; Lee et al., 2012), mesmo que as ESBL's não estejam diretamente associadas a resistência a fluoroquinolonas. Uma possível explicação para esta associação é o plasmídeo que transfere o gene que codifica para estas enzimas (bla_{ESBL}) também transfere

os diferentes genes para resistência a fluoroquinolonas (*qnr*, *aac(6')*-Ib-cr; *qepA*) (Jacoby et al., 2006; Moland et al., 2007).

Tabela 1. Prevalência de resistência a ciprofloxacina, análise ajustada dos fatores associados no HU-FURG, 2013.

Variáveis (n)	Ciprofloxacina		
	N	%	Análise RP (IC _{95%}) Ajustada
Idade (562)			0,105
≤ 19 anos (60)	7	11,7	1
20 – 29 anos (50)	12	24	1,60 (0,51-4,96)
30 – 39 anos (69)	21	30,4	2,03 (0,71-5,79)
40 – 49 anos (74)	26	35,1	2,56 (0,91-7,19)
≥ 50 anos (309)	123	39,8	2,92 (1,17-7,32)
Sexo (560)			0,001
Feminino (427)	109	25,5	1
Masculino (133)	80	60,2	3,12 (1,97-4,96)
Origem da infecção (562)			0,001
Comunitária (439)	112	25,5	1
Hospitalar (123)	77	62,6	2,47 (1,45-4,19)
Procedência da amostra (548)			0,035
Ambulatorial (303)	63	20,8	1
Emergência (61)	24	39,3	1,66 (0,88-3,12)
Adultos internados (184)	100	54,3	2,33 (1,41-3,83)
Tempo de internação (561)			0,003
≤ 3 dias (439)	112	25,5	1
4 – 6 dias (24)	13	54,2	2,33 (0,89-6,07)
≥ 7 dias (98)	64	65,3	2,58 (1,46-4,56)
Espécie da bactéria (562)			0,276
<i>Escherichia coli</i> (375)	112	29,9	1
<i>Klebsiella</i> spp. (74)	33	44,6	0,61 (0,30-1,24)
CESP (54)	23	42,6	1,16 (0,58-2,31)
<i>Pseudomonas</i> spp. (12)	7	58,3	1,59 (0,42-6,06)
<i>Acinetobacter</i> spp. (12)	9	75	1,60 (0,37-6,83)
Outras* (35)	5	14,3	0,44 (0,15-1,29)
ESBL (562)			<0,001
Não (503)	139	27,6	1
Sim (59)	50	84,7	11,63 (5,12-26,46)
Total (562)	189	33,6	

* *Aeromonas hydrophila*, *Aeromonas caviae*, *Shigella flexneri* e *Pantoea agglomerans*; ESBL: Beta-lactamase de espectro estendido.

4. CONCLUSÕES

Com as análises feitas ao longo do estudo, pode-se concluir a alta prevalência de resistência bacteriana a ciprofloxacina em cepas gram-negativas

provenientes de infecções no trato urinário e a forte associação desta resistência com a presença de cepas produtoras de ESBL. Fica evidente a necessidade do conhecimento do perfil local e individual de resistência, a fim de proporcionar um melhor diagnóstico e prevenir o desenvolvimento de cepas bacterianas resistentes.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- HSUEH, PR; CHEN, WH; LUH, KT. Relationships Between Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance in Gram-negative Bacteria Causing Nosocomial Infections from 1991-2003 at a University Hospital in Taiwan. **International Journal of Antimicrobial Agents**, n. 26, p.463-472, 2005.
- JACOBY, GA; WALSH, KE; MILLS, DM; WALKER, VJ; OH, H; ROBICSEK, A; HOOPER, DC. qnrB, Another Plasmid-Mediated Gene for Quinolone Resistance. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.50, n.4, p.1178-1182, 2006.
- KOCH, CR; RIBEIRO, JC; SCHNOR, OH; ZIMMERMANN; MULLER, FM; AGOSTIN, JD; MACHADO, V; ZHANG, L. Resistência Antimicrobiana dos Uropatogenos em Pacientes Ambulatoriais, 200-2004. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.41, n.3, p.277-281, 2006.
- LEE, JC; LEE, NY; LEE, HC; HUANG, WH; TSUI, KC; CHANG, CM; LEE, CC; CHEN, PL; WU, CJ; HSUEH, PR; KO, WC. Clinical Characteristics of Urosepsis Caused by Extended-Spectrum Beta-lactamases-Producing Escherichia coli or Klebsiella pneumoniae and Their Emergence in the Community. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, v.45, p.127-133, 2012.
- LINHARES, I; RAPOSO, T; RODRIGUES, A; ALMEIDA, A. Frequency and Antimicrobial Resistance Patterns of Bacteria Implicated in Community Urinary Tract Infections: a Ten-Year Surveillance Study (2000-2009). **BMC Infections Disease**, p. 3-14, 2013.
- MARTINEZ-MARTINEZ, L; PASCUAL, A.; CONEJO, MC; GARCIA, I; JOYANES, P; DOMENECH-SANCHEZ, A; BENEDI, VJ. Energy-Dependent Accumulation of Norfloxacin and Porin Expression in Clinical Isolates of Klebsiella pneumoniae and Relationship to Extended-Spectrum β -Lactamases Production. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.46, n.12, p.3926-3932, 2002.
- MOLAND, SE; HONG, SG; THOMSON, KS; LARONE, DH; HANSON, ND. Klebsiella pneumoniae Isolate Producing at Least Eight Different β -Lactamases, Including AmpC and KPC β -Lactamases. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 51, n.2, p.800-801, 2007.
- RODRIGUEZ-BANO, J; PICON, E; GIJON, P; HERNANDEZ, JR; RUIZ, M; PEÑA, C; ALMELA, M; ALMIRANTE, B; GRILL, F; COLEMINA, J; ET AL. COMMUNITY-Onset Bacteremia Due to Extended-Spectrum β -lactamase-Producing Escherichia coli: Risk Factors and Prognosis, **CID**, v.50, p.40-48, 2010.
- SMITHSON, A; CHICO, C. RAMOS, J; NETTO, C; SANCHEZ, M. RUIZ, J; PORRON, R; BASTIDA, MT. Prevalence and Risk Factors for Quinolone Resistance Among Escherichia Coli Strains Isolated from Males with Community Febrile Urinary Tract Infections. **Clinical Microbiology & Infections Diseases**, v.23, n.9, 2004.
- SORAAS, A; SUNDSJORD, A; SANDVEN, I; BRUNBORG, C; JENUM, PA. Risk Factors for Community-Acquired Urinary Tract Infections Caused by ESBL in a Low Prevalence Country. **Plos One**, v.8, n.7, p.1-7, 2013.
- UZUNOVIC-KAMBEROVIC, S. Antibiotic Resistance of Coliform Organisms from Community-acquired Urinary Tract Infections in Zenica-Doboj Canton, Bosnia and Herzegovina. **Journal Antimicrobial Chemotherapy**, n.58, p.344-348, 2006.