

# Resistência a Antibióticos de Cepas *Escherichia coli* Isoladas de Infecções do Trato Urinário Adquiridas na Comunidade - Cidade de Lima, Peru

## Antibiotic Resistance of *Escherichia coli* Strains Isolated from Community-Acquired Urinary Tract Infections - Lima, Peru

Daniel Angel Luján<sup>a\*</sup>; Luz Milagros Luján<sup>b</sup>; Edgardo Mamani<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, Brasil

<sup>b</sup>Clínica La Colonial. Callao, Peru

<sup>c</sup>Ministerio de Salud. Lima, Peru

\*E-mail: d\_lujan@starmedia.com

Recebido: 21 de julho de 2011; Aceito: 30 de Outubro de 2011.

### Resumo

As infecções do trato urinário (ITUs) representam morbidade significativa na população e custos elevados nos cuidados à saúde. Dados relativos aos padrões de resistência dos diferentes antibióticos utilizados no tratamento das ITUs são necessários para terapia apropriada destes tipos de processos infecciosos. O objetivo deste trabalho foi determinar o perfil de resistência de linhagens de *Escherichia coli* isoladas de casos de ITUs comunitárias na cidade de Lima, Peru, no período de 1º de Janeiro a 31 de Dezembro de 2003, num total de 81 linhagens. Os perfis de resistência das diferentes amostras, para os antibióticos ampicilina, amoxicilina/ácido clavulânico, cefoxitina, cefotaxima, cefepima, gentamicina, norfloxacin e ciprofloxacina foram determinados pelo método de Bauer-Kirby de acordo com as recomendações do NCCLS. Ampicilina apresentou a maior prevalência de resistência (60,4%) bacteriana seguida por gentamicina (29,6%) e ciprofloxacina (28,3%). Cefoxitina mostrou uma alta sensibilidade (86,5%) ( $p < 0,05$ ). Conclui-se que o agente cefoxitina é uma opção terapêutica adequada para as ITUs adquiridas na comunidade.

**Palavras-chave:** *Escherichia coli*. Antibacterianos. Infecção.

### Abstract

The urinary tract infections (UTIs) represent significant morbidity in the population and high costs for health care. Data regarding the resistance patterns of different antibiotics used in the treatment of UTIs are necessary for appropriate therapy of those infectious process types. The aim of this study was to determine the resistance profile of *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired UTIs in Lima, Peru, between January 1 and December 31, 2003, in a total of 81 strains. The resistance profiles of different samples for antibiotics such as ampicillin, amoxicillin/clavulanic acid, cefoxitin, cefotaxime, cefepime, gentamicin, norfloxacin and ciprofloxacin were defined by the Bauer-Kirby method according to NCCLS recommendations. Ampicillin showed the highest bacterial resistance prevalence (60.4%), followed by gentamicin (29.6%), and ciprofloxacin (28.3%). Cefoxitin showed high sensibility (86.5%) ( $p < 0.05$ ). It was concluded that cefoxitin agent is an adequate therapeutic option for community-acquired UTIs.

**Keywords:** *Escherichia coli*. Anti-Bacterial Agents. Infection.

### 1 Introdução

A infecção do trato urinário (ITU) é uma das formas mais comuns de infecção bacteriana humana<sup>1,2</sup>. Todos os indivíduos são susceptíveis a esta infecção, porém, a prevalência da infecção difere com a idade, sexo e certos fatores predisponentes<sup>3</sup>. As ITUs não complicadas, adquiridas na comunidade, estão entre as infecções mais comuns que acometem as mulheres<sup>4</sup>. Nessas infecções comunitárias, podem ser isoladas bactérias multirresistentes, que vão limitar a eficácia do tratamento empírico, favorecendo o desenvolvimento de quadros clínicos complicados, associados com maiores custos no cuidado da saúde. Entre as bactérias causadoras de ITU, na comunidade, *Escherichia coli* é a que apresenta maior incidência<sup>5,6</sup>.

A resistência aos antibióticos é uma preocupação mundial e é quase sempre inevitável consequência de seu uso clínico<sup>7</sup>. Questão essa ainda mais preocupante nos países

em desenvolvimento devido ao freqüente irracional uso dessas drogas.

Entre as escolhas terapêuticas para o tratamento da *E. coli* indicam-se os antibióticos  $\beta$ -lactâmicos e as fluoroquinolonas<sup>8,9</sup>, porém, os isolados da *E. coli* podem desenvolver resistência e multirresistência a estes e a outras famílias de antibióticos<sup>10</sup>.

Há relatos que indicam claramente que a resistência aos antibióticos em *E. coli* causando ITU comunitária vem se incrementando<sup>11,12</sup>.

Assim, o presente trabalho estudou o perfil da resistência aos antimicrobianos em cepas de *E. coli* isoladas de ITUs comunitárias na cidade de Lima, Peru.

### 2 Material e Métodos

Realizou-se um estudo descritivo e retrospectivo dos pacientes com ITU adquirida na comunidade, atendidos no

Laboratório de Microbiologia do Hospital Nacional Hipólito Unanue (Nível III), que está situado no distrito de El Agustino na cidade de Lima, Peru. O nosocômio dispõe de 653 leitos. Avaliaram-se os dados compreendidos entre 1º de janeiro e 31 de Dezembro de 2003. Foi incluído só um isolamento por paciente.

Foram consideradas culturas positivas aquelas placas que evidenciaram crescimento acima de  $10^5$  UFC/mL. O isolamento foi realizado, mediante uma urocultura nos meios Ágar Mc Conkey e Ágar CLED, utilizando-se uma alça calibrada. As placas foram incubadas por 24 horas a 37 °C. A identificação como *Escherichia coli* foi efetuada utilizando-se a serie bioquímica contendo Ágar Citrato, Caldo Uréia, Ágar Tríplice Açúcar Ferro, Ágar Lisina Ferro e o teste de Indol seguindo as recomendações do INS<sup>13</sup>.

A análise de suscetibilidade realizou-se mediante a técnica de Bauer-Kirby de difusão em disco<sup>14</sup>, com as recomendações do NCCLS<sup>15</sup>. Foram incluídos os seguintes antibióticos: ampicilina (10µg), amoxicilina/ácido clavulânico (20/10µg), cefoxitina (30µg), cefotaxima (30µg), cefepima (30µg), gentamicina (10µg), norfloxacin (10µg) e ciprofloxacina (5µg). Utilizou-se uma cepa de referência *E. coli* ATCC 25922 como controle de qualidade do antibiograma.

Para a análise estatística usou-se a prova de Qui-quadrado ( $X^2$ ). Considerou-se como diferença significativa um valor de  $p < 0,05$ .

### 3 Resultados e Discussão

No período de estudo foram isoladas 81 cepas de *E. coli*. Nos pacientes de sexo masculino 17 (20,9%) cepas foram recuperadas, enquanto nas mulheres 64 (79,1%). A faixa etária de pacientes entre 15 – 60 anos foi a mais afetada correspondendo a 70 (86,4%) dos pacientes com ITU.

O perfil de sensibilidade aos antimicrobianos foi analisado com os antibiogramas das cepas. Observou-se que *E. coli* mostrou maior índice de resistência frente ao  $\beta$ -lactâmico ampicilina (60,4%), o aminoglicosídeo gentamicina (29,6%) e a fluoroquinolona ciprofloxacina (28,3%). O antibiótico que apresentou melhor sensibilidade foi a cefalosporina de segunda geração cefoxitina (86,5%), constatou-se uma diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) (Tabela 1).

**Tabela 1:** Resistência antibiótica em cepas de *Escherichia coli* isoladas de pacientes comunitários no Laboratório de Microbiologia do Hospital Nacional Hipólito Unanue

Antibiótico	n (%)
Ampicilina	49 (60,4)
Amoxicilina/Ácido clavulânico	17 (20,9)
Cefoxitina*	11 (13,5)
Cefotaxima	18 (22,2)
Cefepima	13 (16,4)
Gentamicina	24 (29,6)
Norfloxacin	20 (24,6)
Ciprofloxacina	23 (28,3)

\*  $p < 0,05$

O uso inadequado de antibióticos é preocupação mundial. As consequências deste uso são de tipo ecológico, clínico e econômico<sup>16</sup>. As ITUs são frequentes na população, com maior frequência nas mulheres do que em homens. O principal agente etiológico isolado destas infecções é *Escherichia coli*<sup>17</sup>.

No presente estudo frente ao  $\beta$ -lactâmico ampicilina apresentou-se o nível mais alto de resistência (60,4%). Cifra similar à manifestada em Madrid - Espanha com 58,7%<sup>18</sup>. Contudo, menor à apresentada em Anhui – China com 86%<sup>19</sup>. Essa alta percentagem achada indicaria que a ampicilina deve ser evitada na terapia de primeira linha para os pacientes com infecção não complicada.

No que diz respeito à resistência frente ao aminoglicosídeo gentamicina obteve-se um valor de 29,6%, maior que os dados de outros estudos realizados em Seattle – Estados Unidos com 1,1%<sup>20</sup>, Ribeirão Preto – Brasil com 2%<sup>21</sup>, Bangui – República Central de África com 6%<sup>22</sup>, Dakar – Senegal com 6,2%<sup>23</sup> e Monterrey - México com 14,1%<sup>24</sup>. Nesse caso, a resistência deveria ser menor, porque a gentamicina é indicada para o tratamento de infecções graves.

Para a fluoroquinolona ciprofloxacina, evidenciou-se um 28,3% de resistência, cifra menor que o indicado na cidade de México – México com 41,4%<sup>25</sup>, porém, maior que o manifestado por outros autores em Sharjah – Emiratos Arabes Unidos com 7%<sup>26</sup>, Londres – Inglaterra com 9,3%<sup>27</sup> e Goiânia – Brasil com 13,4%<sup>28</sup>. Consideramos que a cifra encontra-se elevada, já que as fluoroquinolonas são eleições lógicas na terapia empírica das ITUs não complicadas. O generalizado uso desse antibiótico nas infecções comuns aumentou seus perfis de resistência.

A cefalosporina de segunda geração cefoxitina apresentou a melhor sensibilidade (86,5%). Dois protocolos brasileiros relatam bons perfis de sensibilidade (88,3% - 92%)<sup>29,30</sup>. Em Phnom Penh – Camboja indicou-se 87%<sup>31</sup>. Em Lima menciona-se 100%<sup>32</sup>. A cefoxitina é um antibiótico de amplo espectro indicado para o tratamento da ITU e é altamente estável à presença de  $\beta$ -lactamases, tanto penicilases como cefalosporinases, portanto apresenta uma grande eficácia clínica contra importantes patógenos como *Escherichia coli* e *Proteus mirabilis*.

No ano de 1999 a Infectious Diseases Society of America (IDSA) recomendou a utilização de sulfametoxazol-trimetoprima para o tratamento empírico de ITU não complicada em cenários onde a prevalência da resistência a esse antimicrobiano não exceda de 10 a 20%. Portanto, em regiões onde os níveis de resistência a esse antimicrobiano superam os 20%, este não deveria ser usado<sup>33</sup>. Se ampliarmos esse critério para os antibióticos do nosso estudo, constatamos que a ampicilina, amoxicilina/ácido clavulânico, cefotaxima, gentamicina, norfloxacin e a ciprofloxacina apresentam percentuais de resistência acima de 20% e dessa forma não deveriam ser utilizados empiricamente.

Este estudo laboratorial teve como limitação a indisponibilidade de informação da produção de beta-lactamases de espectro ampliado (ESBLs) pelos isolados. Sendo que a multirresistência está usualmente relacionada à produção de ESBLs<sup>34,35</sup>.

Hart e Kariuki<sup>36</sup> apontam que para manter a vida útil dos antimicrobianos nos países em desenvolvimento há necessidade de facilitar o acesso aos laboratórios de diagnóstico, melhorar a vigilância da emergência da resistência, melhor regulamentação na utilização dos antibióticos, melhor educação da população, dos médicos e dos veterinários no uso apropriado dessas drogas.

#### 4 Conclusão

No período de estudo *E. coli* apresentou, em geral, níveis ligeiramente elevados de resistência frente aos antibióticos comumente utilizados. A cefoxitina ofereceu boa atividade antimicrobiana.

Uma adequada vigilância nesses índices de resistência aos antibióticos é recomendável em cada região e em cada laboratório microbiológico para evitar o incremento deste agudo problema que afeta as possibilidades terapêuticas contra as ITUs.

#### Agradecimentos

A Maria Geralda Fagundes Penido pela revisão técnica do manuscrito e a CAPES.

#### Referências

- Miyahira J. Infección urinaria. *Rev Med Hered* 1994;5(2):97-104.
- Kunin CM. Urinary tract infections in females. *Clin Infect Dis* 1994;18(1):1-12.
- Pezzlo M. Detection of urinary tract infections by rapid methods. *Clin Microbiol Rev* 1998;1(3):268-80.
- Casal M. Infección urinaria de vías bajas en la comunidad. *Med Clin (Barc)* 2008;130(13):494-5.
- Andreu A, Alós JI, Gobernado M, Marco F, De la Rosa M, García-Rodríguez JA Grupo Cooperativo Español para el Estudio de la Sensibilidad Antimicrobiana de los Patógenos Urinarios. Etiología y sensibilidad a los antimicrobianos de los uropatógenos causantes de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad. *Estudio nacional multicéntrico. Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23(1):4-9.
- Karlowsky JA, Kelly LJ, Thornsberry C, Jones ME, Sahn DF. Trends in antimicrobial resistance among urinary tract infection isolates of *Escherichia coli* from female outpatients in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(8):2540-5.
- Gold HS, Moellering RC. Antimicrobial-drug resistance. *N Eng J Med* 1996;335(19):1445-53.
- de Carvalho FJW, Zeringota RG. Tratamento da infecção não complicada do trato urinário. *Rev Bras Med* 2005;31(2):52-6.
- Bergogne-Bérézin E. Antibiothérapie des infections urinaires basses: bases cliniques, microbiologiques et pharmacologiques. *Antibiotiques* 2006;8(1):51-62.
- Oteo J, Pérez-Vásquez M, Campos J. Extended spectrum  $\beta$ -lactamase producing *Escherichia coli*: changing

epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis* 2010;23(2):320-6.

- Kahlmeter G, Menday P. Cross-resistance and associated resistance in 2478 *Escherichia coli* isolates from the Pan-European ECO-SENS Project surveying the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2003;52(1):128-31.
- La Madrid AS, Fukuda FF, De Meritens AB, Menchola JV. Sensibilidad antibiótica de los gérmenes causantes de infecciones urinarias en pacientes ambulatorios en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza. *Rev Soc Peru Med Inter* 2004;17(1):5-8.
- Instituto Nacional de Salud. Manual de procedimientos bacteriológicos en infecciones intrahospitalarias. Lima. Perú; Ministerio de Salud. 2001.
- Bauer AW, Kirby EM. Antibiotic susceptibility testing by standardized single disk method. *Am J Clin Pathol* 1966;45(4):493-6.
- NCCLS. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. Approved standard M02-A7. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova. PA. USA; 2002.
- Torralla M, Perramon A, Casanovas A, Sotoca JM, Faixedas MT. Utilización de antibióticos en atención primaria. *Farm Aten Prim* 2003;1(1):25-32.
- Luján DA, Pajuelo GR. Frecuencia y susceptibilidad antimicrobiana de patógenos aislados em infección del tracto urinario. *Rev Biomed* 2008;19(2):110-5.
- Alós JI, Gómez-Garcés JE, García-Bermejo I, García-Gómez JJ, Gonzáles-Palacios R, Padilla B. Prevalencia de susceptibilidad de *Escherichia coli* a quinolonas y otros antibióticos en bacteriurias extrahospitalarias de Madrid. *Med Clin (Barc)* 1993;101(3):87-90.
- Li JB, Yu YS, Ma YL, Zhou WL, Yu XZ. Prevalence and analysis of risk factors for infections caused by resistant *Escherichia coli* strains in Anhui, China. *Infection* 2001;9(4):228-31.
- Gupta K, Scholes D, Stamm WE. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in women. *J Am Med Assoc* 1999;281(8):736-8.
- Camargo CBS, Pedro CC, Lourenço DS, Gironi RHA, Martinez R. Infecção de vias urinárias na comunidade de Ribeirão Preto, SP: etiologia, sensibilidade bacteriana a antimicrobianos e implicações terapêuticas. *Medicina (Ribeirão Preto)* 2002;35(2):173-8.
- Hima-Lerible H, Ménard D, Talarmin A. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause community-acquired urinary tract infections in Bangui, Central African Republic. *J Antimicrob Chemother* 2003;51(1):192-4.
- Sire JM, Nabeth P, Claude JD, Bahsoun I, Siby T, Macondo EA, et al. Antimicrobial resistance in outpatient *Escherichia coli* urinary isolates in Dakar, Senegal. *J Infect Dev Ctries* 2007;1(3):263-8.
- Guajardo CE, González PM, Ayala JJ. Resistencia antimicrobiana en la infección urinaria por *Escherichia coli* adquirida en la comunidad. ¿Cuál antibiótico voy a usar? *Salud Publica Mex* 2009;51(2):155-8.
- Arreguín V, Cebada M, Simón JI, Sifuentes-Osornio J, Bobadilla-del Valle M, Macías AE. Microbiología de las infecciones urinarias en pacientes ambulatorios. Opciones terapéuticas en tiempos de alta resistencia a los antibióticos. *Rev Invest Clin* 2007;59(4):239-45.

26. Dash N, Al-Zarouni M, Al-Kous N, Al-Shehhi F, Al-Najjar J, Senok A *et al.* Distribution and resistance trends of community associated urinary tract pathogens in Sharjah, UAE. *Microbiol Insights* 2008;1:41-5.
27. Bean DC, Krahe D, Wareham DW. Antimicrobial resistance in community and nosocomial tract isolates, London 2005-2006. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2008;7:3.
28. Poletto KQ, Reis C. Suscetibilidade antimicrobiana de uropatógenos em pacientes ambulatoriais na Cidade de Goiânia, GO. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005;38(5):416-20.
29. Koch CR, Ribeiro JC, Schnor OH, Zimmermann BS, Müller FM, D'Agostin J, *et al.* Resistência antimicrobiana dos uropatógenos em pacientes ambulatoriais, 2000-2004. *Rev Soc Bras Med Trop* 2008;41(3):277-81.
30. Dias Neto JA, Martins ACP, da Silva LDM, Tiraboschi RB, Domingos ALA, Cologna AD, *et al.* Community acquired urinary tract infection: etiology and bacterial susceptibility. *Acta Cir Bras* 2003;18(Suppl. 5):33-6.
31. Ruppé E, Hem S, Lath S, Gautier V, Arieu F, Shartou J, *et al.* CTX-M  $\beta$ -lactamases in *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections, Cambodia. *Emerging Infect Dis* 2009;15(5):741-8.
32. Motta MA. Sensibilidad antibiótica y características clínicas asociadas de las bacterias causantes de ITU en gestantes. HNDAC. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2005.
33. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in woman. *Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clin Infect Dis* 1999;29(4):745-58.
34. Livermore DM.  $\beta$ -lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995;8(4):557-84.
35. Philippon A, Arlet G. Les bêta-lactamases chez les bacilles à Gram-négatif que de nouveautés en 15 ans!. *Antibiotiques* 2005;7(4):247-59.
36. Hart CA, Kariuki S. Antimicrobial resistance in developing countries. *Br Med J* 1998;317(7159):647-50.