

PRESENÇA DE BACTÉRIAS PRODUTORAS DE BETA-LACTAMASES DE ESPECTRO
AMPLIADO (ESBL) EM UROCULTURAS

PRESENÇA DE ESBL EM UROCULTURAS

PRESENCE OF ESBL IN URINE

Palavras-chave: Resistência a antibióticos; Enterobacteriaceae; Beta-lactamases.

Keywords: Drug Resistance; Enterobacteriaceae; Beta-lactamases.

Resumo

Introdução: A capacidade bacteriana de produzir enzimas que tem o poder de inativar antimicrobianos tem se tornado cada vez mais comum. As beta-lactamases degradam antibióticos beta-lactâmicos, que são amplamente utilizados no tratamento das infecções nosocomiais e que a resistência aos mesmos torna-se um problema grave. A produção de beta-lactamases de espectro ampliado (ESBL) é um dos mais importantes mecanismos de resistência aos antimicrobianos, dificultando o tratamento de infecções causadas por enterobactérias. *Objetivos:* relatar os fatores de risco para resistência bacteriana, o diagnóstico e as bactérias produtoras de beta-lactamases de espectro ampliado (ESBL) mais frequentes em exames de uroculturas. *Materiais e Métodos:* foi realizada uma Revisão de literatura narrativa, utilizando os descritores: Resistência a antibióticos; Enterobacteriaceae; Beta-lactamases. As bases de dados foram Scielo e Lilacs sendo incluídos artigos disponíveis completos publicados nos últimos 15 anos, em português, inglês e espanhol. *Resultados:* A ITU caracteriza-se por sua alta incidência, o que implica a frequente adoção de tratamento empírico. Todavia, essa conduta contribui para amplo aumento de cepas resistentes pois a antibioticoterapia é iniciada sem confirmação microbiológica e seu padrão de resistência. As principais bactérias produtoras de ESBL são *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*, mas outras Enterobactérias apresentam essa resistência com menos frequência, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter spp.*, *Salmonella spp* e *Serratia spp*. *Conclusões:* Deve-se observar e minimizar os fatores de risco para resistência bacteriana, pois bactérias produtoras de ESBL, assim como outros mecanismos de resistência complicam o tratamento de infecções, já que reduzem o arsenal terapêutico e aumentam a morbidade e os custos.

Abstract

Introduction: The ability to produce bacterial enzymes that can inactivate antimicrobials have become increasingly common. The beta-lactamases degrade beta-lactam antibiotics, which are widely used in the treatment of nosocomial infections and the resistance to them becomes a serious problem. The production of extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) is one of the most important mechanisms of antimicrobial resistance, making the treatment of infections caused by Enterobacteriaceae. *Objectives:* to report risk factors for bacterial resistance, the diagnosis and the beta-lactamase producing bacteria extended spectrum (ESBL) more frequent in urine tests. *Materials and methods:* a literature review narrative, using the key words: drug resistance; Enterobacteriaceae; Beta-lactamases. The databases were Scielo and Lilacs being included full articles available in recent 15 years, published in Portuguese, English and Spanish. *Results:* the ITU is characterized by its high incidence, which implies the frequent adoption of empirical treatment. However, this behavior contributes to large increase in resistant strains because the antibiotic therapy is initiated without microbiological confirmation and your pattern of resistance. The main ESBL-producing bacteria are *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, but other Enterobacteria exhibit this resistance with less often, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.* and *Salmonella spp.* *Conclusions:* it should be noted and minimize the risk factors for bacterial resistance, because ESBL producing bacteria, as well as other mechanisms of resistance complicates the treatment of infections, since they reduce the therapeutic arsenal and increase the morbidity and costs.

Introdução

As infecções causam 25% de mortes em todo mundo, conforme a Organização Mundial de Saúde (OMS).¹ O desenvolvimento de resistência à introdução de agentes microbianos na prática clínica é um fenômeno biológico natural. Porém o uso irracional desses agentes tem contribuído para o aumento dessa resistência.² Uma das infecções mais comuns nos pacientes é a Infecção do Trato Urinário (ITU), que se caracteriza por sua alta recorrência, alta incidência e na maioria dos casos, uma baixa evolução da doença.³ Entretanto, a ITU pode se tornar severa se a bactéria apresentar resistência a múltiplas drogas usadas no tratamento dessa infecção.⁴

A capacidade bacteriana de produzir enzimas que tem o poder de inativar antimicrobianos tem se tornado cada vez mais comum. As beta-lactamases são enzimas que degradam antibióticos da classe dos beta-lactâmicos, estes são amplamente utilizados no tratamento das infecções nosocomiais e a resistência aos mesmos torna-se um problema grave.⁵ A produção de beta-lactamases de espectro ampliado (ESBL) é considerada um dos mais importantes mecanismos de resistência aos antimicrobianos, o que dificulta o tratamento de infecções causadas por enterobactérias. Agentes beta-lactâmicos estão entre os antibióticos mais frequentemente prescritos em todo o mundo e a resistência bacteriana a esses antibióticos está aumentando principalmente através da disseminação de plasmídeo-codificado de ESBLs.⁶

Apesar de estudos demonstrarem que os pacientes hospitalizados são os mais suscetíveis a ESBL, alguns estudos relatam a presença cada vez mais frequente dessas bactérias resistentes na comunidade, inclusive em uroculturas.⁷ Esse é um avanço preocupante, tendo em vista que as bactérias produtoras de ESBL são frequentemente resistentes a muitos outros não-beta-lactâmicos, limitando as opções terapêuticas disponíveis. Taxas muito alta têm sido relatadas na Ásia, especialmente na China e Índia, incluindo isolados da comunidade. Embora a frequência de isolamento destes microrganismos no Brasil seja menor do que o encontrado em países asiáticos tem sido maior do que nos Estados Unidos e na Europa.⁶

A resistência bacteriana tem aumentado significativamente a taxa de mortalidade e morbidade em pacientes nos últimos anos, e muitas dessas resistências são identificadas em uroculturas, dessa forma o objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão na literatura

relatando os fatores de risco para resistência bacteriana, assim como caracterizar o diagnóstico e as bactérias produtoras de beta-lactamases de espectro ampliado (ESBL) mais frequentes em exames de uroculturas.

Metodologia

Foi realizada uma Revisão de literatura narrativa. Foram incluídos no estudo, artigos disponíveis na íntegra publicados nos últimos 15 anos, nos idiomas português, inglês e espanhol que relatavam a presença de ESBL em uroculturas, como também artigos que abordavam infecções do trato urinário nosocomiais e na comunidade. Foram excluídos artigos que relatavam resistência bacteriana em bactérias gram-positivas. As bases de dados consultadas foram: Scielo e Lilacs, com os seguintes descritores: Resistência a antibióticos; Enterobacteriaceae; Beta-lactamases.

Desenvolvimento

Infecção do Trato Urinário (ITU)

A infecção do trato urinário (ITU) é a segunda infecção mais comum no ser humano, somente ficando atrás das infecções respiratórias. As ITUs ocorrem em homens e mulheres das mais variadas idades, porém os grupos mais frequentemente acometidos são recém-nascidos do sexo masculino, homens com obstrução prostática, idosos de ambos os sexos e, em especial, mulheres jovens sexualmente ativas.^{8,9} A presença de microrganismo patogênico (fungos, parasitas, vírus ou bactérias) em algum local das vias urinárias, capaz de colonizar o trato urinário, caracteriza uma ITU. As enterobactérias são as mais frequentes, e a *Escherichia coli* é o uropatógeno responsável por 80% dos casos.¹⁰ Outras bactérias mais prevalentes de ITU incluem *Klebsiella spp*, *Proteus spp*, *Enterococcus spp* e *Enterobacter spp*.¹¹

A importância do diagnóstico e tratamento precoces da ITU pode prevenir as lesões no parênquima renal e possíveis sequelas a longo prazo, como a hipertensão, doença renal crônica e complicações durante a gravidez. O tratamento deve ser iniciado de imediato, levando em consideração os agentes mais prevalentes, e adequado após os resultados da urocultura e teste de sensibilidade antibiótica.¹²

A escolha dos antibióticos no tratamento da ITU envolve fatores relacionados ao microrganismo como causador mais provável, o padrão local da resistência bacteriana, a história prévia de uso de antibióticos pelo paciente, a imunidade do paciente, o custo, a

disponibilidade e a farmacocinética do fármaco. No Brasil, os antibióticos recomendados para o tratamento empírico da ITU adquirida na comunidade em adultos são sulfametoxazol/trimetoprima (SMZ-TMP), quinolonas (norfloxacina ou ciprofloxacina), cefalosporinas de 1ª ou 2ª gerações, amoxiciclina/clavulanato ou nitrofurantoína. No entanto, o crescimento da resistência antimicrobiana dificulta o seguimento dessas recomendações. O conhecimento do padrão local da resistência bacteriana é de fundamental importância na orientação da escolha adequada dos antibióticos para tratamento dos pacientes com ITU.¹¹

Fatores de Risco para Resistência Bacteriana

Introduzir agentes microbianos para tratar inúmeras doenças infecciosas representou um dos grandes avanços na medicina, porém, desde a introdução do primeiro antimicrobiano, as bactérias apresentaram mecanismos de resistência tanto de origem nosocomial, quanto comunitária. O conjunto de mecanismos utilizados pelas bactérias para se adaptarem e agirem contra os efeitos nocivos e letais que estão sendo expostas, é definido como resistência bacteriana.¹³ O aumento dessa resistência, principalmente entre patógenos potencialmente perigosos, acarreta um aumento na necessidade de novos fármacos e novas classes de antibióticos, tanto para infecções adquiridas em hospitais, como também para as infecções na comunidade, as quais já apresentam resistência em vários estudos.¹⁴

As bactérias desenvolvem naturalmente um mecanismo de resistência a uma classe de agentes antimicrobianos, chamada resistência natural. Entretanto, há o mecanismo de resistência adquirida, que consiste em bactérias tornando-se resistentes a um agente antimicrobiano através de mutação e seleção ou através da aquisição de informações de genes de outras bactérias que codificam a resistência.¹⁵ Diversos fatores contribuem para a emergência e disseminação de inúmeros microrganismos resistentes, como por exemplo, mutações dos genes de resistência que aumentam sua atividade; transferência de genes para novos microrganismos através de troca de informações genéticas; pressão seletiva exercida pelas condições do meio que favorece a emergência e disseminação de microrganismos resistentes; proliferação e disseminação de clones multirresistentes ocorrendo em nível global.¹³

Quando os antibióticos são introduzidos no ambiente, as bactérias respondem rapidamente, podendo apresentar resistência à droga, por possuírem a habilidade de se adaptar. Alguns fatores que influenciam a resistência incluem o estado imunológico do paciente, o número de bactérias no local da infecção, o mecanismo de ação do antibiótico e o

nível da droga que atinge a população bacteriana. O uso indiscriminado de antibióticos aumenta a pressão seletiva e facilita a aquisição de mecanismos de resistência, ocasionando o risco de selecionar cepas bacterianas resistentes.¹⁶ O aumento da resistência bacteriana a vários agentes antimicrobianos acarreta dificuldades no controle de infecções e contribui para o aumento dos custos do sistema de saúde e dos próprios hospitais.¹⁷

As bactérias Gram-negativas são as principais causadoras das infecções nosocomiais, podendo-se destacar, nesse grupo, *Escherichia coli*, responsável por infecções no trato urinário, feridas cirúrgicas e no sangue; *Pseudomonas sp.*, responsável por infecções no trato urinário, respiratório e em queimaduras; *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.* e *Serratia sp.*, acometendo infecções no trato urinário, feridas cirúrgicas e no trato respiratório e *Proteus sp.*, que causa infecções no trato urinário e em feridas cirúrgicas.¹⁸

Beta-lactamases

As beta-lactamases compõem uma família complexa de enzimas com importante atividade de hidrólise que atuam na inativação de diversos antibacterianos beta-lactâmicos, incluindo o grupo das cefalosporinas e dos monobactâmicos.^{19,20} O mecanismo de ação desse composto se dá pela hidrólise do anel beta-lactâmico através da quebra da ligação amida, impossibilitando assim a capacidade de inibição da síntese da parede celular bacteriana, principal forma de ação dessa classe de antibióticos.¹³ A capacidade da beta-lactamase conferir resistência depende do quantitativo de enzima produzido, da capacidade ou não de hidrólise do antibiótico em discussão (potência) e da velocidade de penetração do antibiótico na membrana celular externa da bactéria.²¹

A primeira β -lactamase foi descrita em 1940 por Abraham e Chain antes mesmo do uso da penicilina para o tratamento de infecções bacterianas. Desde então, inúmeras β -lactamases foram identificadas.¹³ As principais enzimas beta-lactamases de interesse clínico são a beta-lactamase de espectro estendido (ESBL), a metalobetalactamase (MBL), a beta-lactamase classe C (AmpC) e a *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC).²²

Beta-lactamase de espectro estendido (ESBL) como fator de resistência bacteriana

A produção de Beta-lactamase de espectro estendido (ESBL) resulta em bacilos altamente eficientes em inativar monobactâmicos, cefalosporinas e penicilinas, mas não as cefamicinas e os carbapenens. O meropenem é uma droga da classe das carbapenens apresentando amplo

espectro bacteriano. O meropenem apresenta uma considerável estabilidade frente à ESBLs, sendo, portanto, uma das escolhas nas infecções causadas por cepas produtoras de ESBL.^{6,23}

As beta-lactamases são inibidas por inibidores de β -lactamases, como ácido clavulânico, sulbactam e tazobactam. Esta propriedade é a base dos testes laboratoriais utilizados para a detecção *in vitro* dessas enzimas.²⁴ Embora os inibidores de β -lactamases apresentem atividade *in vitro* contra ESBL, a utilização destes compostos como opção terapêutica para tratamento de infecções causadas por estes microrganismos não está bem estabelecida. Há indícios de que estes inibidores possam não ser ativos frente a amostras clínicas hiperprodutoras de alguns tipos de ESBL. Adicionalmente, isolados clínicos produtores de ESBL podem possuir outros mecanismos de resistência, como perda de porinas, contra os quais os inibidores de β -lactamases podem ser ineficazes. Portanto, diante de um resultado de ESBL liberado pelo laboratório de rotina, deve-se descartar a utilização de qualquer β -lactâmico, à exceção dos carbapenems (imipenem, meropenem, ertapenem). Ou seja, outras classes de antimicrobianos podem ser utilizadas, dependendo do resultado *in vitro* dos testes de sensibilidade.²⁵

As ESBLs são geralmente associadas a infecções urinárias, pneumonias, septicemias, bacteremias e meningites.²⁶ *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* são as principais bactérias produtoras de ESBL, apesar de outros membros da família das *Enterobactérias* como *Proteus mirabilis*, *Enterobacter spp.*, *Salmonella spp* e *Serratia spp.*, apresentarem tal resistência, embora com menos frequência.⁶

Klebsiella pneumoniae é a espécie em que se descreve produção de ESBL com maior frequência, sendo que 2 a 5% das infecções hospitalares, principalmente respiratórias e urinárias, estão associadas a esta espécie. Segundo dados de programas internacionais de vigilância no Brasil, a prevalência de isolamento de *Klebsiella pneumoniae* produtoras de ESBL é de aproximadamente 50%. Dentre os microrganismos produtores de ESBL, *Klebsiella* é o gênero que produz a maior variedade destas enzimas, o que poderia ser explicado pelo fato destes serem bons vetores para plasmídeos ou por permitirem a evolução de genes que codificam ESBL mais rapidamente que outras *Enterobactérias*.²⁷

A produção de ESBL foi identificada inicialmente em 1983, na Alemanha, em estirpes de *Serratia marcescens* e *Klebsiella pneumoniae*.²⁸ De acordo com a literatura atual, já são conhecidas mais de 150 variantes de ESBLs. A maioria delas provém das mais antigas beta-

lactamases tipo TEM-1, TEM-2, e SHV-1, que diferem de seus progenitores em apenas alguns aminoácidos.²⁶

Isolados inicialmente em hospitais, possivelmente devido ao uso de cefalosporinas de espectro estendido, atualmente os microrganismos produtores de ESBLs também são relatados de forma mais freqüente na comunidade.^{21,29}

Esse é um avanço preocupante, tendo em vista que as bactérias produtoras de ESBL são frequentemente resistentes a muitos outros não-beta-lactâmicos, limitando as opções terapêuticas disponíveis. Taxas muito alta têm sido relatadas na Ásia, especialmente na China e Índia, incluindo isolados da comunidade. Embora a frequência de isolamento destes microrganismos no Brasil seja menor do que o encontrado em países asiáticos tem sido maior do que nos Estados Unidos e na Europa.⁶ A presença desta enzima implica um aumento no uso de carbapenens no tratamento de pacientes, causando assim, uma maior probabilidade do aparecimento de bactérias produtoras de carbapenemases, (enzimas capazes de hidrolisar os carbapenens). Essa realidade já é evidenciada em vários estudos realizados em hospitais, sendo relatadas também na comunidade, resultando em um difícil controle de resistência bacteriana.⁶

Diagnóstico de ESBL

O laboratório de microbiologia tem um importante papel na identificação de cepas produtoras de ESBL, sendo necessário a realização de testes para a possível presença destas enzimas. Estes testes, realizados pelos laboratórios de rotina, dividem-se em testes de triagem e testes confirmatórios. Essas enzimas já foram identificadas em várias bactérias, como por exemplo, *P. aeruginosa* e *Enterobacter spp.*, porém o CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) preconiza a realização do teste fenotípico pelos laboratórios de rotina apenas em isolados de *K. oxytoca*, *K. pneumoniae* e *E. coli*, independente do sítio de infecção e isolados de *Proteus mirabilis*, provenientes de sítios estéreis de infecção, como sangue e liquor.²⁵

O teste de triagem inicial se baseia na diminuição dos halos de exibição em determinados antibióticos: Ceftazidima, Ceftriaxona, cefotaxima, cefpodoxime e aztreonam. Essa diminuição em um ou mais antibióticos testados pode indicar produção de ESBL, sendo necessário a realização de testes confirmatórios.⁶

No teste de triagem podem ocorrer falsos positivos, por isso faz-se necessário à realização do teste confirmatório, que se baseia no fato destas enzimas serem inibidas *in vitro* pelo ácido clavulânico.²⁵ O CLSI recomenda o teste de adição de clavulanato nos discos de ceftazidima e cefotaxima. Para a realização do teste é feita uma suspensão de 0,5 na escala de Mc Farland através do método de suspensão direta de colônias. Em uma placa de Ágar Mueller-Hinton, a suspensão é inoculada com um swab e são adicionados os quatro antibióticos (dois discos de cefalosporinas isoladamente e dois com adição do clavulanato), sendo incubados em temperatura ambiente, em um período de 16-18h. Compara-se o halo do disco com a droga isolada e o disco adicionado com clavulanato, um aumento de 5 mm no halo de inibição do disco com clavulanato confirma a presença de cepa produtora de ESBL.²¹

Algumas variações do teste confirmatório são utilizadas, dentre elas o teste de aproximação de discos que consiste em um disco de amoxicilina com ácido clavulânico, situado no centro da placa e distante a 25 mm (de centro a centro) dos outros discos de β -lactâmicos: ceftazidima, cefepime, ceftriaxona e aztreonam. O aparecimento da zona fantasma ou distorção do halo ao redor do disco β -lactâmico, indica a presença de uma amostra produtora de ESBL.²⁵

Caso ambos os testes, triagem e confirmatório, se apresentem positivos para a presença de ESBL, a amostra é reportada como resistente a todas as cefalosporinas, penicilinas e monobactâmicos.²⁵

Discussão

A seleção de uma terapia apropriada é um fator importante em determinar o prognóstico do paciente com infecção do trato urinário. A ITU caracteriza-se por sua alta incidência, seu caráter brando e a necessidade de iniciar o tratamento antes da finalização dos exames microbiológicos, o que implica a frequente adoção de tratamento empírico. No entanto, essa decisão necessita de conhecimento prévio sobre os principais agentes microbianos envolvidos e seu perfil de resistência aos antimicrobianos, que pode variar em cada região geográfica.⁸ A produção de ESBL e outros mecanismos de resistência complicam o tratamento de infecções, já que eles reduzem o arsenal terapêutico e aumentam a morbidade e os custos.³⁰

Em um Hospital terciário em Trinidad Tobago foi realizado um estudo durante 36 meses, sendo isoladas 1.118 amostras, onde 752 das amostras foram provenientes do trato urinário (67.2%). Destas, 72.2% foram caracterizadas *E. coli* e 27.8% *K. pneumoniae*. Foram identificadas 275 amostras produtoras de ESBL: 15.2% *K. pneumoniae* e 9,4% *E. coli*. Todos os isolados produtores de ESBL foram suscetíveis aos carbapenems (imipenem e meropenem), e apresentaram resistência às cefalosporinas.³¹ Esse estudo se restringiu apenas à busca dessas duas bactérias, não informando o resultado das demais bactérias produtoras de ESBL encontradas.

Em um estudo realizado em um hospital secundário de São Paulo entre 2005-2006 e 2010-2011 foram analisadas 11.943 uroculturas e destes 5.722 foram isolados Gram-negativos, sendo 73 identificados como ESBL. Onde 108 foram *Escherichia coli*, 59 *K. pneumoniae*, 4 *K. oxytoca*, e 2 *P. mirabilis*.³

No Hospital da Universidade de Maringá (HUM), foi realizado um estudo com os pacientes internados de janeiro de 2004 a dezembro de 2009. Setecentas amostras foram analisadas e a *E. coli* foi a bactéria mais prevalente ($n=356$). As ESBLs foram detectadas fenotipicamente em 7,3% das amostras de *E. coli*, 61,7% das de *K. pneumoniae*, 3,3% das de *K. oxytoca*, 7,1% das de *P. mirabilis* e em 13,4% das de *Enterobacter* spp. A prevalência geral de ESBL chegou a 22%, somando-se todos os isolados produtores. Entre todos os locais isolados para identificação das espécies, a urina foi a mais freqüente fonte clínica.⁶

Em um hospital terciário no Sul do Brasil foram avaliados dados de um total de 19.112 culturas. Em geral, 11.5% (2.197/19.112) das culturas foram positivas para Enterobacteriaceae. Entre estes, 30,3 (6.66/2.197) dos isolados bacterianos tinha um teste de triagem positivo para a produção de ESBL. A espécie mais prevalente foi a *Klebsiella* sp. (37,5% 250/666), seguido por *Escherichia coli* (34,4% 229/666), *Enterobacter* sp (18,3% 122/666), *Citrobacter* sp (3,6% 24/666), *Proteus mirabilis* (2,7% 18/666), *Edwardsiella* sp (1,5% 10/666), *Proteus vulgaris* (1,1% 7/666), *Serratia* sp (0,3% 2/666), *Providencia* sp (0,3% 2/666) e *Proteus* sp. (0,3% 2/666). Um percentual de 46,8% (312/666) das ESBL foi encontrada principalmente na urina.³²

No Hospital São Vicente de São Paulo localizado em São Vicente – RS foi realizado um estudo transversal, sendo analisadas 4.888 culturas. O percentual de culturas positivas foi de 31,6% ($n^{\circ}=1.546/4.888$). Dentre essas, 54,2% ($n^{\circ}=838/1.546$) foram identificadas como

enterobactérias. Dentre as culturas positivas identificadas como enterobactérias, 24,8% (n°=208/838) dos isolados apresentaram teste de triagem positivo para produção de ESBL. Dentre os isolados produtores de ESBL, *Escherichia coli* foi à espécie prevalente, com 46,2% (n°=96), seguida de *Enterobacter* sp, com 30,3% (n°=63). Os isolados produtores de ESBL foram recuperados principalmente de amostras de urina (n°=79). Conforme esperado, 100% das cepas isoladas como produtoras de ESBL foram resistentes a todas as cefalosporinas e aztreonam. Foi observada 71,6% de resistência a sulfametoxazol/trimetoprim e 32,6% de resistência a piperacilina/tazobactam, indicando a possibilidade da presença de outro mecanismo de resistência, além de ESBLs. Não foi observada resistência à tigeciclina.. A sensibilidade desses isolados ao meropenem foi de 91,4% e a piperacilina/tazobactam de 67,4% .²⁶

Um total de 5.672 amostras de urina foi coletado em um laboratório de diagnóstico privado, localizado em São Luís, Brasil, entre março e agosto de 2009. Destes, 916 eram uropatógenos positivas, incluindo 472 (51,5%) enterobactérias, dos quais 7,6% eram produtores de β -lactamases. *Escherichia coli* foi a espécie predominante em cepas produtoras de ESBL. Os resultados demonstraram que outras espécies de enterobactérias produzem ESBL, como *Enterobacter aerogenes*, *E. cloacae* e *Morganella morganii*, o que indica a necessidade de expandir os métodos fenotípicos para esses patógenos. Atualmente, esses métodos são padronizados pela CLSI apenas por *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* e *P. mirabilis*. Todos os isolados produtores de ESBL foram resistentes à ampicilina, ampicilina-sulbactam, cefalosporinas e aztreonam. Com exceção de *E. coli*, todos os outros microrganismos mostraram 100% de resistência à ciprofloxacina, levofloxacina e nitrofurantoína, além de alta resistência à gentamicina, trimetoprim-sulfametoxazol e piperacillin-tazobactama. Amicacina, imipenem, meropenem e ertapenem foram os antibióticos mais eficazes contra as cepas produtoras de ESBL.⁷

Inúmeros fatores podem contribuir para o aumento da resistência bacteriana, inclusive o uso amplo da antibioticoterapia empírica por médicos em todo o mundo, contribuindo significativamente para o aumento de cepas resistentes.⁸ Além do uso amplo e indiscriminado desses antimicrobianos, outros fatores de risco como a cateterização arterial e urinária são importantes.³³ Hospitais que utilizam de maneira indiscriminada as cefalosporinas de amplo espectro de ação apresentam problemas no tratamento de infecções causadas por cepas produtoras de ESBL.^{27,34}

É necessário uma confirmação microbiológica a respeito do agente etiológico e seu padrão de resistência para aplicação da terapia antimicrobiana. Outros fatores incluem o acesso bastante facilitado aos antimicrobianos, assim como a interrupção precoce do tratamento.⁸

Conclusão

Segundo os estudos, a principal bactéria produtora de ESBL em uroculturas foi a *Escherichia coli*, seguida de *Klebsiella pneumoniae*. Entretanto, um estudo observou que outras bactérias também são capazes de desenvolver essa resistência (*Enterobacter aerogenes*, *E. cloacae* e *Morganella morganii*), apesar de não ser preconizado pela ANVISA a realização do teste de identificação de ESBL entre esses microrganismos. Entre os fatores de risco estão o uso amplo e indiscriminado de antibióticos, inclusive as cefalosporinas de amplo espectro de ação, uso de cateter, acesso facilitado aos antimicrobianos e interrupção precoce do tratamento. É de suma importância que haja um diagnóstico prévio sobre o agente causador da infecção urinária e sua resistência aos antimicrobianos utilizados na prática clínica, antes do tratamento ser iniciado. O médico também deve conscientizar o paciente para que não abandone o tratamento antes do período indicado. Cabe salientar que estudos regionais sobre a resistência bacteriana em uroculturas tanto de origem nosocomial como também na comunidade devem ser realizados para melhor escolha no tratamento do paciente.

Referências Bibliográficas

1. WHO. Global strategy for containment of antimicrobial resistance. Anti-infective drug resistance surveillance and containment. 2001.
2. Wannmacher L. Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: uma guerra perdida?. Uso racional de medicamentos: temas selecionados. 1 (4) Brasília, 2004.
3. Miranda E J P, Oliveira G S S, Roque F L, Santos S R, Olmos R D, Lotufo P A. Susceptibility To Antibiotics In Urinary Tract Infections In A Secondary Care Setting From 2005-2006 And 2010-2011, In São Paulo, Brazil: Data From 11,943 Urine Cultures. Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo 2014 Ago. 56 (4): 313-324.
4. Hori J. *et al.* Clinical study of the urinary tract infections due to *Escherichia coli* harboring extended-spectrum beta lactamase. Hinyokika Kyo. 2007. 53 (11): 777-782.

5. Meyer G, Picoli, S U. Fenótipos de betalactamases em *Klebsiella pneumoniae* de hospital de emergência de Porto Alegre. J. Bras. Patol. Med. Lab. 2011. 47 (1): 24-31.
6. Lenhard-Vidal A, Cardoso R F, Pádua R A F, Siqueira V L D. High prevalence rate of extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) among Enterobacteriaceae in a small Brazilian public hospital. Braz. J. Pharm. Sci. 2011 Dec. 47 (4): 701-707.
7. Abreu A G, Marques S G, Monteiro-Neto V, G A G. Extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteriaceae in community-acquired urinary tract infections in São Luís, Brazil. Braz. J. Microbiol. 2013. 44 (2): 469-471.
8. Braoios A, Turatti T F, Meredija L C S, Campos T R S, Denadai F HM. Infecções do trato urinário em pacientes não hospitalizados: etiologia e padrão de resistência aos antimicrobianos. J. Bras. Patol. Med. Lab. 2009 Dez. 45 (6): 449-456.
9. Pires M C S, Frota K S, Junior P O M, Correia A F, Cortez-Escalante J J, Silveira C A. Prevalência e suscetibilidades bacterianas das infecções comunitárias do trato urinário, em Hospital Universitário de Brasília, no período de 2001 a 2005. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2007. 40 (6): 643-647.
10. Carraro-eduardo J C, Gava I A. O uso de vacinas na profilaxia das infecções do trato urinário. J. Bras. Nefrol. 2012. 34 (2): 178-183.
11. Koch C R, Ribeiro J C, Schnor O H, Zimmermann B S, Müller F M, Agostin J. Resistência antimicrobiana dos uropatógenos em pacientes ambulatoriais, 2000-2004. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. . 2008 June. 41(3): 277-281.
12. Brito H, Gonzaga D, Pereira P, Rocha L, Matos P. Infecção do trato urinário: agentes etiológicos e padrão de resistência local. Nascer e Crescer. 2012 Dez. 21(4): 222-225.
13. Bertoncheli C M, Horner R. Uma revisão sobre metalo- β -lactamases. Rev. Bras. Cienc. Farm. 2008. 44 (4): 577-599.
14. Brito M A, Cordeiro B C. Necessidade de novos antibióticos. J. Bras. Patol. Med. Lab. 2012. 48 (4): 247-249.

15. Sales V M, Oliveira E, Célia R, Gonçalves F R, Melo C C. Análise microbiológica de superfícies inanimadas de uma Unidade de Terapia Intensiva e a segurança do paciente. *Revista de Enfermagem Referência*. Nov/dez 2014. 4 (3): 45-53.
16. Santos N Q. A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar. *Texto Contexto Enferm*. 2004. 13: 64-70.
17. Poletto K Q, Reis C. Suscetibilidade antimicrobiana de uropatógenos em pacientes ambulatoriais na cidade de Goiânia, GO. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*. 2005. 38 (5): 416-420.
18. Levy C M. Manual de Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção em Serviços de Saúde. Brasília (DF): Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2004. 381p.
19. Abreu A G, Marques S G, Monteiro-Neto V, Carvalho R M L, Gonçalves A G. Nosocomial infection and characterization of extended-spectrum β -lactamases-producing Enterobacteriaceae in Northeast Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*. 2011 Aug. 44(4): 441-446.
20. Tragante C R, Ceccon M E J R, Falcão M C, Seiti M, Sakita N, Vieira R A. Prevalência de sepsis por bactérias Gram negativas produtoras de beta-lactamase de espectro estendido em Unidade de Cuidados Intensivos Neonatal. *Rev. paul. Pediatr*. 2008 Mar. 26(1): 59-63.
21. Oliveira K R P. β -lactamases na família *Enterobacteriaceae*: Métodos de detecção e prevalência. 2008. 89f. Dissertação em Ciências Médicas. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Rio Grande do Sul. 2008.
22. Meyer G, Picoli S U. Fenótipos de betalactamases em *Klebsiella pneumoniae* de hospital de emergência de Porto Alegre. *J. Bras. Patol. Med. Lab*. 2011. 47 (1): 24-31.
23. Menezes E A, Nascimento K M, Soares K P, Amorim L N, Lima N J G, Cunha F A. Avaliação da atividade in vitro do meropenem contra cepas de *Klebsiella pneumoniae* produtoras de betalactamases de espectro expandido isoladas na cidade de Fortaleza, Ceará. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*. 2007 June. 40(3): 349-350.
24. Oliveira C F, Forno N L F D, Alves I A, Horta J A, Rieger A, Alves S H. Prevalência das famílias TEM, SHV e CTX-M de β -lactamases de espectro estendido em *Escherichia coli* e

Klebsiella spp no Hospital Universitário de Santa Maria, Estado do Rio Grande do Sul. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2009 Oct. 42(5): 556-560.

25. Anvisa. Resistência microbiana: mecanismos e impacto clínico. 2007.

26. Lago A, Fuentefria S R, Fuentefria D B. Enterobactérias produtoras de ESBL em Passo Fundo, estado do Rio Grande do Sul, Brasil. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2010 Ago . 43(4): 430-434.

27. Scarpate E C B, Cossatis J J. A presença da *Klebsiella pneumoniae* produtora de β -lactamase de espectro estendido no ambiente hospitalar. Saúde & Amb. Rev. 2009. 4 (1): 1-11.

28. Dalmarco E M, Blatt S L, Córdova C M M. Identificação Laboratorial de β -Lactamases de Espectro Estendido (ESBLs) - Revisão. RBAC. 2006. 38 (3): 171-177.

29. Nogueira K S, Conte D, Maia F V, Dalla-Costa L M. Distribution of extended-spectrum β -lactamase types in a Brazilian tertiary hospital. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2015. 48(2): 162-169.

30. Guevara P A, Machado B S, Manriquet E. Infecciones urinarias adquiridas em la comunidade: epidemiologia, resistência a los antimicrobianos y opciones terapéuticas. Kasmera. 2011. 39 (2): 87-97.

31. Akpaka P E, Swanston W H. Phenotypic detection and occurrence of extended-spectrum beta-lactamases in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* at a tertiary Hospital in Trinidad & Tobago. Braz J Infect Dis . 2008 Dez. 12 (6): 516-520.

32. Rugini C L, Sobottka A M, Fuentefria D B. Occurrence and sensitivity profile of extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae at a tertiary hospital in Southern Brazil. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2015 Dez. 48 (6): 692-698.

33. Junior M A S, Ferreira E S, Conceição G C. Betalactamases de espectro ampliado (ESBL): um importante mecanismo de resistência bacteriana e sua detecção no laboratório clínico. Newslab. 2004. 63: 152-174.

34. Sfair S, Bertoldi M B, Rocha J L, Tuon F F. Fatores de risco associados à infecção do trato urinário nosocomial por betalactamses de espectro estendido. J Infect Control. 2014. 3 (2): 42-44.

