

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE  
VITÓRIA - EMESCAM

AFONSO MARCHIORI POLIDO  
ANDRÉ DEMUNER ALMEIDA

**PERFIL DE RESISTÊNCIA À FOSFOMICINA EM BACTÉRIAS RESPONSÁVEIS  
POR INFECÇÕES URINÁRIAS**

VITÓRIA  
2021

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE  
VITÓRIA - EMESCAM

AFONSO MARCHIORI POLIDO  
ANDRÉ DEMUNER ALMEIDA

**PERFIL DE RESISTÊNCIA À FOSFOMICINA EM BACTÉRIAS RESPONSÁVEIS  
POR INFECÇÕES URINÁRIAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra Maria das Graças Silva Mattede

Coorientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra Regina Célia Tonini

VITÓRIA  
2021

AFONSO MARCHIORI POLIDO  
ANDRÉ DEMUNER ALMEIDA

**PERFIL DE RESISTÊNCIA À FOSFOMICINA EM BACTÉRIAS RESPONSÁVEIS  
POR INFECÇÕES URINÁRIAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovado em 11 de Novembro de 2021.

BANCA EXAMINADORA

*WMattede*

---

Maria das Graças Silva Mattede  
Escola Superior da Santa Casa de Misericórdia de  
Vitória – EMESCAM  
ORIENTADORA

---

Regina Célia Tonini  
Escola Superior da Santa Casa de Misericórdia de  
Vitória – EMESCAM  
COORIENTADORA

---

Henrique Tommasi Netto  
Farmacêutico – Químico – Laboratório de Análises  
Clínicas Tommasi  
AVALIADOR

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, a minha família, ao querido amigo Roquemar e a minha brilhante orientadora, que não poupou esforços em nos ajudar na conclusão do presente trabalho.

Afonso Marchiori Polido

Agradeço muito a Deus, pois Ele quem tem me dado forças para continuar mesmo em momentos de dificuldade, à minha família que tem me dado tanto suporte incondicional e à nossa orientadora Prof. Dra. Maria das Graças Silva Mattede que tem se disponibilizado dia e noite para ajudar-nos com nossas dificuldades para finalizar o presente trabalho.

André Demuner Almeida

## DEDICATÓRIA

As nossas respectivas famílias pelo suporte e incentivo na construção desta obra.

A Prof. Dra. Maria das Graças Silva Mattede pela paciência e solidariedade em não poupar esforços para ajudar nas inúmeras dúvidas que apareceram ao longo do caminho.

Ao Prof. Dr. Roquemar de Lima Baldam pela disposição em nos ajudar na difícil tarefa de analisar o vasto número de dados eletrônicos que compõem este trabalho.

A Prof. Dra. Regina Celia Tonini por ter nos ajudado na confecção do presente documento, além de nos ensinar muito no período do internato de clínica médica.

Ao laboratório Tommasi, na figura do Dr. Henrique Tommasi Netto, por nos permitir ter acesso a imensa quantidade de dados microbiológicos de uroculturas coletados entre 2019 e 2020.

Ao Farmacêutico Dr. Rodrigo por nos receber no laboratório Tommasi de Vila Velha e nos fornecer os dados armazenados no sistema.

“Ninguém entra em um mesmo rio uma segunda vez, pois quando isso acontece já não se é o mesmo, assim como as águas que já serão outras. ”

Heráclito de Éfeso  
(540-470 a.C.)

## LISTA DE SIGLAS

BGN - Bastonetes gram-negativos

CIM - Concentração Inibitória Mínima

CSA - *“Cationic Steroid Antimicrobials”*

ESBL - *“Extended Spectrum Beta-Lactamases”*

EUA - Estados Unidos da América

FDA - *“Food and Drugs Administration”*

ITU - Infecção do Trato Urinário

RAM - Reações Adversas ao Medicamento

SBI - Sociedade Brasileira de Infectologia

SMART - *“Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends”*

TSA - Teste de Sensibilidade a Antimicrobianos

UTI - Unidade de Terapia Intensiva

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Distribuição de pacientes quanto ao gênero em valores absolutos e relativos (%) .....	21
Gráfico 2 – Distribuição da faixa etária dos pacientes em valores absolutos e relativos (%) .....	22

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição de amostras de urina para urocultura em relação aos municípios do Espírito Santo e Rio de Janeiro.....	23
Tabela 2 – Frequência absoluta e relativa de bastonetes gram-negativos fermentadores ( <i>Enterobacteriaceae</i> ) identificadas nas uroculturas no período de 2019 a 2020 .....	24
Tabela 3 - Perfil de resistência aos 15 antimicrobianos testados dos BGNs fermentadores do Grupo 1 em uroculturas no período de 2019 a 2020.....	27
Tabela 4 - Perfil de resistência aos 15 antimicrobianos testados dos BGNs fermentadores do Grupo 2 em uroculturas no período de 2019 a 2020.....	30
Tabela 5 - Perfil de resistência aos 15 antimicrobianos testados dos BGNs fermentadores do Grupo 3 em uroculturas no período de 2019 a 2020.....	32
Tabela 6 – Perfil de resistência aos 15 antimicrobianos testados dos bastonetes gram-negativos fermentadores em uroculturas no período de 2019 a 2020 .....	34

## RESUMO

**Objetivo:** Analisar o perfil de resistência à fosfomicina de bactérias gram-negativas fermentadoras responsáveis por infecções urinárias. **Método:** Estudo retrospectivo, quantitativo, descritivo e transversal de análise documental, baseado em dados obtidos em resultados de exames microbiológicos de amostras de urina de pacientes nos anos de 2019 e 2020. **Resultado:** Os micro-organismos mais prevalentes nos isolados bacterianos estudados foram: *Escherichia coli* (84,32%) e *Klebsiella pneumoniae* (13,73%) e demais 14 bactérias na frequência de 1,95%. A *Escherichia coli* apresentou frequência de resistência à fosfomicina de 0,8%. Em relação aos isolados bacterianos testados para a fosfomicina, independentemente de classificação por gênero e espécie, foi encontrado nível de resistência na frequência de 3,5%. **Conclusão:** Os baixos índices de resistência demonstrados *in vitro* à fosfomicina em relação aos demais antimicrobianos investigados, podem influenciar na escolha para o controle de infecções urinárias e reforçam os achados bibliográficos sobre este assunto.

**Palavras-chave:** Fosfomicina. Testes de Sensibilidade Microbiana. Infecções Urinárias.

## ABSTRACT

**Objective:** To analyze the fosfomicin resistance profile of fermenting gram-negative bacteria responsible for urinary infections. **Method:** A retrospective, quantitative and cross-sectional study of document analysis was carried out, based on data obtained from the results of microbiological examination on urine samples from patients, from the years 2019 and 2020. **Result:** The most prevalent microorganisms in the bacterial isolates studied were *Escherichia coli* (84.32%) and *Klebsiella pneumoniae* (13,73%). Another 14 bacteria were isolated in the remaining 1.95%. *Escherichia coli* presented resistance rate of 0,8% to fosfomicin. Regarding all the isolates tested to fosfomicin, not considering gender and species, resistance level was found in the rate of 3,5%. **Conclusion:** The low *in vitro* resistance rates demonstrated to fosfomicin in comparison to other antimicrobials tested may influence its choice in the management of urinary tract infections and reinforces the bibliographical findings about this matter.

**Keywords:** Fosfomicin. Microbial Sensitivity Tests. Urinary Tract Infections.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>11</b>
1.1	OBJETIVOS .....	17
1.1.1	<b>Objetivo primário .....</b>	<b>17</b>
1.1.2	<b>Objetivos secundários .....</b>	<b>17</b>
1.2	JUSTIFICATIVA.....	17
<b>2</b>	<b>MÉTODO .....</b>	<b>18</b>
2.1	TIPO DE ESTUDO .....	18
2.2	ASPECTOS ÉTICOS .....	18
2.3	LOCAL DA INVESTIGAÇÃO.....	18
2.4	COLETA DE DADOS .....	18
2.5	ANÁLISE DE DADOS.....	19
<b>3</b>	<b>RESULTADO E DISCUSSÃO .....</b>	<b>21</b>
<b>4</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>36</b>
	<b>REFERÊNCIA.....</b>	<b>37</b>
	<b>ANEXOS .....</b>	<b>41</b>
	<b>ANEXO I – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA .....</b>	<b>41</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Infecções do Trato Urinário (ITUs) são comuns na prática clínica e apresentam alta incidência. <sup>1</sup> Nos Estados Unidos da América (EUA), queixas relacionadas a estas infecções encontram-se entre as mais comuns em mulheres que procuram serviços de emergência, gerando enormes custos financeiros a nível individual e comunitário, tais como: gastos com visitas médicas, antimicrobianos, diárias hospitalares, faltas ao trabalho e diminuição de produtividade. <sup>2</sup>

Pesquisa realizada em 2002 concluiu que metade das mulheres desenvolverão pelo menos um quadro infeccioso urinário ao longo da vida e que, aproximadamente, 30% das mulheres com idade igual ou superior a 24 anos já haviam tido quadro de ITU sintomática com necessidade de antibioticoterapia. <sup>2</sup> Já em estudo de 2007, nos EUA, foram estimadas 10,5 milhões de visitas ambulatoriais (0,9% do total anual) e 2-3 milhões de visitas à emergência devido a queixas relacionadas a tal infecção. <sup>3</sup>

Dentre os fatores de risco para infecção urinária, o comprimento reduzido da uretra, a colonização vaginal e alterações urodinâmicas concomitantes a casos de prolapso geniturinários tornam as mulheres mais suscetíveis quando comparadas a indivíduos do sexo masculino. Outros fatores de risco incluem anormalidades anatômicas e funcionais do trato geniturinário, incontinência urinária e limitações físicas. <sup>4,5</sup> O pico de ocorrência de infecções do trato urinário não-complicadas ocorre na faixa etária de 18 a 39 anos, período de máxima atividade sexual. <sup>6</sup> A prevalência de ITU é elevada em indivíduos mais velhos, atingindo valor de, aproximadamente, 20% em mulheres acima de 65 anos, enquanto apresenta valor de 11% na população em geral. <sup>5,7</sup>

Este tipo de infecção pode se manifestar comumente se caracterizando por urgência urinária e disúria. Sintomas como náuseas, êmese, febre, hematúria e dores em região suprapúbica, vaginal ou uretral. Dor lombar e em flancos podem surgir em casos de acometimento do trato urinário superior. <sup>7</sup>

Considera-se ITUs não-complicadas aquelas que ocorrem em mulheres não-grávidas, que não possuam anormalidades anatômicas ou funcionais importantes do trato urinário ou comorbidades. Podem acometer a porção inferior do trato urinário (cistite

não-complicada) ou superior (pielonefrite não-complicada) e se manifestar de forma aguda, esporádica ou recorrente. <sup>8</sup>

Para o isolamento e identificação dos micro-organismos mais comumente envolvidos em casos de ITU são realizadas pesquisas bacteriológicas em amostras de urina, <sup>9</sup> em amostras de urina, denominadas de uroculturas que normalmente estão associadas ao teste de atividade antimicrobiana *in vitro* ao antibiograma.

Em geral, o patógeno mais comumente isolado, pertence a família de *Enterobacteriaceae*, bastonete gram-negativo (BGN) que é a *Escherichia coli*, independentemente da idade. <sup>7</sup> Os bastonetes gram-negativos (BGNs) fermentadores mais comumente envolvidos em infecções urinárias comunitárias são: *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, *Proteus* spp. Os cocos gram-positivos mais frequentes nestas infecções são: *Enterococcus faecalis* e *Staphylococcus saprophyticus*. Por sua vez, em ITUs nosocomiais, amplia a presença de bastonetes gram-negativos, dentre eles: *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Providencia* spp. Dos cocos gram-positivos, *Enterococcus faecalis* e *Staphylococcus epidermidis* são as bactérias mais comuns. <sup>10</sup> Já em pacientes de unidades de terapia intensiva (UTI), em uso de cateteres vesicais de demora, os micro-organismos mais frequentes são: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus* spp. e *Candida albicans*. <sup>11</sup>

Ao longo do tempo, muitas bactérias se tornaram resistentes a antimicrobianos usuais, o que tem se mostrado um sério problema para os sistemas de saúde e para os pacientes, devido a maior mortalidade e tempo de internação associados a essas bactérias. Estudos demonstram que hospitais prescrevem antimicrobianos de forma adequada em, aproximadamente, 50% dos casos. <sup>12</sup>

A presença frequente de bactérias resistentes aos antimicrobianos da classe dos betalactâmicos e fluoroquinolonas, identificada por estudos científicos, fez com que houvesse a recomendação de se fazer o antibiograma, pois muitos desses medicamentos estavam sendo indicados empiricamente. Recomenda-se que as uroculturas sejam liberadas com antibiograma para ampliar a prescrição fundamentada na sensibilidade aos antimicrobianos. <sup>13-16</sup>

Dentre os mecanismos de resistência apresentados aos betalactâmicos para bastonetes gram-negativos destacam-se as expressões de enzimas neutralizantes, dentre elas ESBLs (*Extended Spectrum Beta-Lactamases*), Amp-C betalactamases e carbapenemases.<sup>13-16</sup> Bactérias da família *Enterobacteriaceae* ESBL-positivas e comunitárias têm se tornado cada vez mais frequente desde a última década, tornando-se um grave problema de saúde.<sup>17</sup> Este cenário impõe a necessidade de se conhecer bem a distribuição microbiológica local em relação aos patógenos mais prevalentes e seu perfil de resistência, de forma a orientar a antibioticoterapia.<sup>18</sup>

No “*Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends*” (SMART), conduzido em vários centros dos EUA e do Canadá, foram avaliados níveis de resistência a antimicrobianos usados no tratamento de ITU, entre os anos de 2010 e 2014. Nesse intervalo de tempo, os níveis de *Escherichia coli* ESBL-positivas isoladas aumentaram de 7,9% para 18,3%. No grupo das cefalosporinas, por sua vez, a suscetibilidade reduziu significativamente e, em relação a fluoroquinolonas, a suscetibilidade permaneceu estável: 64,8% em 2010 contra 64,7% em 2014.<sup>19</sup>

A fosfomicina, molécula derivada do ácido fosfônico descoberta na Espanha em 1969, surge, em estudos, como opção viável e efetiva no manejo de ITUs baixas, inclusive em casos de *E. coli* ESBL-positivo.<sup>13, 20</sup> Aprovada pelo “*Food and Drugs Administration*” (FDA) em 1997, apresenta-se em formulações orais, fosfomicina trometamol e fosfomicina cálcio, e venosa, fosfomicina dissódio. É um antimicrobiano de largo espectro para bactérias gram-negativas e gram-positivas, com ação bactericida pela inibição da enzima fosfoenolpiruvato transferase, necessária para a síntese de peptidoglicanos constituintes da parede celular bacteriana.<sup>16, 21, 22</sup>

Mesmo após décadas de utilização em alguns países, têm apresentado níveis baixos e estáveis de resistência,<sup>16, 23</sup> além de possível reduzida resistência cruzada.<sup>24</sup> A fosfomicina trometamol, formulação oral do antimicrobiano, pode provocar menos desequilíbrio ao microbioma quando comparado a outros antimicrobianos de largo espectro, como cefalosporinas, carbapenêmicos e fluoroquinolonas.<sup>25</sup> Também em uso oral, a droga é rapidamente absorvida, com biodisponibilidade de 40%, e excretada em sua forma não metabolizada pela urina, atingindo altas concentrações

urinárias rapidamente após uma única dose. <sup>16</sup> Após a administração, mantém altas concentrações na urina por período de 72 - 84h. <sup>26</sup>

Reações adversas ao medicamento (RAM) pelo uso de fosfomicina variam entre quadros leves, como: reações de hipersensibilidades, diarreia, cefaleia, náuseas. Casos de hepatotoxicidade já foram descritos com o uso da fosfomicina. Elevações séricas de enzimas hepáticas podem ocorrer, mas em geral com níveis baixos de incidência, entre 1 e 2%. Injúria hepática clinicamente aparente, também foi relatada em estudos, porém autolimitada e leve, sem repercussão fatal ou de longo prazo. <sup>22</sup>

De acordo com a Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI), em colaboração com outras sociedades médicas do país, uroculturas devem ser colhidas antes do tratamento em mulheres com suspeita de infecção urinária. Fosfomicina e nitrofurantoína são as drogas de escolha para o tratamento de cistites não-complicadas nesse grupo populacional. Cefuroxima e amoxicilina-clavulanato são consideradas drogas de segunda-linha no manejo dessas condições e as fluoroquinolonas utilizadas com recomendações de cuidados ao paciente. Casos de bacteriúria assintomática em gestantes podem ser tratadas com cefalexina, além de amoxicilina, cefuroxima, fosfomicina trometamol e nitrofurantoína. <sup>27</sup>

Em metanálise, foram avaliados 21 estudos relacionados ao uso de dose única de fosfomicina trometamol para o tratamento de infecções urinárias não-complicadas em mulheres e bacteriúria assintomática em gestantes, em comparação com outros antimicrobianos. Em 15 estudos, com número de 3201 participantes, foram reportados eventos adversos, sendo que 5 desses mostraram semelhança na incidência tanto em grávidas tratadas com fosfomicina quanto naquelas que usaram outros antimicrobianos. Nos outros 10 estudos, não foram observadas diferenças entre não-grávidas. <sup>20</sup>

Na Polônia, foram analisadas quatro diferentes cepas de *E. coli* em pacientes hospitalizados e diagnosticados com ITU. O estudo avaliou o uso de antimicrobianos conhecidos como “*Cationic Steroid Antimicrobials*” (CSA) em conjunto com o peptídeo LL-37, e buscou comparar a atividade destas substâncias bactericidas, que agem na estabilidade da membrana bacteriana, com a ação de antimicrobianos tradicionais. Os

CSA combinados com LL-37 apresentaram atividade extracelular e intracelular contra *E. coli* e inibiram a formação de biofilmes, sendo boas opções a serem utilizadas na profilaxia e no tratamento de infecções urinárias. Porém, nenhuma cepa testada demonstrou resistência à fosfomicina, sendo que 50% mostraram-se resistentes a sulfametoxazol-trimetoprim e todas as cepas apresentaram resistência à ampicilina.

28

Em estudo realizado nos EUA sobre infecções urinárias isolou-se amostras de bactérias da família *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterococcus* spp. provenientes de pacientes do setor de emergência (pronto socorro) e hospitalizados, que se encontravam armazenadas em um laboratório de microbiologia clínica. Em seguida, foram realizados testes de sensibilidade à fosfomicina, nitrofurantoína e ciprofloxacino para cada um dos patógenos identificados. Quando utilizado o valor de ponto de corte de 64 g/mL, o nível de resistência à fosfomicina, em relação a todas as bactérias testadas, foi de 5,6%. Quando avaliados apenas os dados relativos à *E. coli*, bactéria mais prevalente em casos de infecção urinária, os resultados foram ainda melhores, com valor de concentração inibitória mínima (CIM) 50/90 de 0,5/2 g/mL.<sup>29</sup>

Na Áustria, foi realizada análise de amostras de urina de 313 pacientes do sexo feminino com sintomas sugestivos de infecção urinária. Deste número, foram identificados 147 isolados de *E. coli*, os quais foram submetidos a testes de sensibilidade a 14 antimicrobianos. Os valores de resistência encontrados foram: ampicilina 28,8%, sulfametoxazol 21,2%, trimetoprim 15,8%, sulfametoxazol-trimetoprim 14,4%, ácido nalidíxico 9,6%, amoxicilina-clavulanato 8,9%, ciprofloxacino 4,1%, cefadroxil 4,1%, ceftazidima 2,7%, cefotaxima 2,7%, gentamicina 1,4%, fosfomicina trometamol 0,7%, nitrofurantoína 0,7%, mecilinam 0,0%.<sup>30</sup>

Em 2017 na Rússia, estudo multicêntrico analisou perfis de resistência bacteriana em quadros comunitários de ITU. Nos 41.510 isolados microbiológicos obtidos, foram detectados *E. coli* 49,1%, *Klebsiella pneumoniae* 9,5%, *Proteus mirabilis* 2,9%, *Proteus aeruginosa* 1,7% e *Enterobacter* spp. 1,0%. Como a proposta do estudo foi analisar apenas bastonetes gram-negativos, apenas 28.503 destes isolados foram selecionados para antibiogramas. Em relação à *E. coli*, os testes demonstraram

resistência aos seguintes antimicrobianos: ampicilina 50%, amoxicilina-clavulanato 12,1%, piperacilina/tazobactam 0,8%, aztreonam 26,2%, cefuroxime 21%, cefotaxime 17,2%, cefixime 16,6%, cefoperazone/sulbactam 0,9%, imipenem 0,7%, meropenem 0,4%, ertapenem 0,1%, colistina 0,5%, cotrimoxazole 30,3%, nitrofurantoína 4,5%, fosfomicina 1,2%, amicacina 0,9%, gentamicina 10,6%, netilmicina 6,8%, norfloxacino 25,6%, ciprofloxacino 25,9% e levofloxacino 28,8%.<sup>31</sup>

Estudo realizado em Puducherry na Índia, no ano de 2019, coletou 1.500 amostras de urocultura de pacientes hospitalizados. Dessas, 582 apresentaram crescimento de patógenos, e nas amostras com Enterobactérias (n=392) foram efetuados estudos de resistência a antimicrobianos. Os níveis de resistência observados foram: ácido nalidíxico 82,7%, cotrimoxazole 71,4%, norfloxacino 69,6%, cefotaxima 69,1%, gentamicina 52,3%. Em relação às outras drogas, foram constatados níveis abaixo de 50%: nitrofurantoína 35,5%, amicacina 30,9%, fosfomicina 13,3% e imipenem 4,1%. Dentre as 271 bactérias produtoras de ESBLs avaliadas no grupo de enterobactérias, foi observado nível de resistência à fosfomicina de 12,9%.<sup>32</sup>

Aproximadamente 10% da população mundial vive na América Latina, da qual o Brasil faz parte. Devido a composição étnica única dos diversos países da região, da variação local na disponibilidade de medicamentos, nos níveis de resistência antimicrobiana e em relação a práticas de saúde, é recomendado seguir orientações descritas sobre o tratamento de ITU de acordo com cada local do indivíduo.<sup>33</sup> Estudos que busquem analisar diferenças regionais na epidemiologia de infecções do trato urinário são necessários, onde ainda há número reduzido de informações.<sup>34</sup>

Diante da recomendação do uso da fosfomicina como uma das drogas de escolha no tratamento de cistites não complicadas em mulheres, são necessários estudos nacionais que avaliem os níveis de resistência aos antimicrobianos frente as bactérias comumente associadas a infecções urinárias.<sup>27</sup>

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivo primário

Analisar o perfil de resistência à fosfomicina de bactérias gram-negativas fermentadoras responsáveis por infecções urinárias.

### 1.1.2 Objetivos secundários

Verificar o percentual de resistência à fosfomicina de bastonetes gram-negativos responsáveis por infecções urinárias;

Enumerar os bastonetes gram-negativos que se destacam frente ao perfil de resistência aos antimicrobianos;

Evidenciar o aspecto situacional da fosfomicina frente aos demais antimicrobianos utilizados para bastonetes gram-negativos fermentadores responsáveis por infecções urinárias.

## 1.2 JUSTIFICATIVA

A análise da resistência à fosfomicina de bactérias causadoras de ITU poderá fornecer ao profissional de saúde um aspecto situacional, para contribuir com a comunidade no sentido de ampliar as possibilidades frente ao uso da fosfomicina como droga de escolha, podendo auxiliar no conhecimento em relação ao grau de resistência, como também sua influência no controle de infecções urinárias por bastonetes gram-negativos fermentadores, considerados da família *Enterobacteriaceae*.

## 2 MÉTODO

### 2.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo quantitativo, transversal, descritivo, retrospectivo, tipo análise documental baseado em dados obtidos em resultados de exames microbiológicos (urocultura e TSA), já arquivados no setor de tecnologia de informação do Laboratório Tommasi no período de 2019 a 2020.

A pesquisa foi ampliada com apoio da literatura de artigos de revisão e artigos originais analíticos sobre resistência a antimicrobianos entre bactérias causadoras de ITU, principalmente em relação à fosfomicina, encontrados nos bancos de dados *Cochrane Library*, *PubMed*, *Web of Science* e *Scopus*, utilizando as palavras-chave: Fosfomicina. Testes de Sensibilidade Microbiana. Infecções Urinárias. Foram utilizados 35 trabalhos, sendo 1 em espanhol e 34 trabalhos em inglês.

### ASPECTOS ÉTICOS

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com parecer consubstanciado de nº 4.945.234.

### 2.2 LOCAL DA INVESTIGAÇÃO

Laboratório de Análises Clínicas Tommasi, no setor de tecnologia de informação (TI). Endereço: Central de Análise - Av. Luciano das Neves, 1807 - Divino Espírito Santo, Vila Velha - ES, 29107-015.

### 2.3 COLETA DE DADOS

Foram considerados os exames de urocultura, ou seja, cultura quantitativa positiva (acima de 100.000 unidades formadoras de colônia) de BGN fermentadores de glicose, da família *Enterobacteriaceae* e teste de sensibilidade antimicrobiana (TSA), de acordo com a concentração inibitória mínima (CIM) para obter a classificação quanto à sensibilidade (sensível, intermediário ou resistente) no período de 2019 a 2020. Os dados coletados foram sobre: gênero, idade, local de residência, amostras

de urina, urocultura positiva e TSA. Portanto, não foram coletados dados referentes aos cocos e BGNs não fermentadores.

## 2.4 ANÁLISE DE DADOS

A análise quantitativa dos dados foi realizada na versão de maio de 2021 do *software Microsoft Excel* por meio de classificações, uso de filtros e por agrupamento dos dados a partir de fórmulas matemáticas inseridas no *software* e utilizado para elaboração de tabelas e gráficos.

O cálculo do número de pacientes foi nominal, excluindo todas as repetições. A distribuição procedeu-se por gênero e idade no período de 2019 a 2020.

Os centros de coleta foram agrupados de acordo com sua localização nas seguintes cidades do estado do Espírito Santo: Aracruz, Colatina, Linhares, São Mateus, região metropolitana: Vitória, Vila Velha, Serra, Cariacica e Guarapari. Foram analisadas também amostras colhidas na cidade do Rio de Janeiro - RJ.

As bactérias selecionadas nas planilhas de resultados foram os BGNs fermentadores da família das *Enterobacteriaceae* dentre eles: *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella ozaenae*, *Morganella Morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus penneri*, *Providencia rettgeri*, *Providencia rustigianii*, *Providencia stuartii*, *Salmonella spp.*, *Serratia marcescens*. Porém, para colaborar com a análise de dados de TSA, para facilitar a soma dos dados para análise, os BGNs foram distribuídos em três grupos aleatórios:

Grupo 1- *Citrobacter freundii*, *C. koseri*, *Enterobacter aerogenes*, *E. cloacae* e *Escherichia coli*.

Grupo 2- *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus penneri*.

Grupo 3- *Providencia rettgeri*, *Providencia rustigianii*, *Providencia stuartii*, *Salmonella spp.*, *Serratia marcescens*.

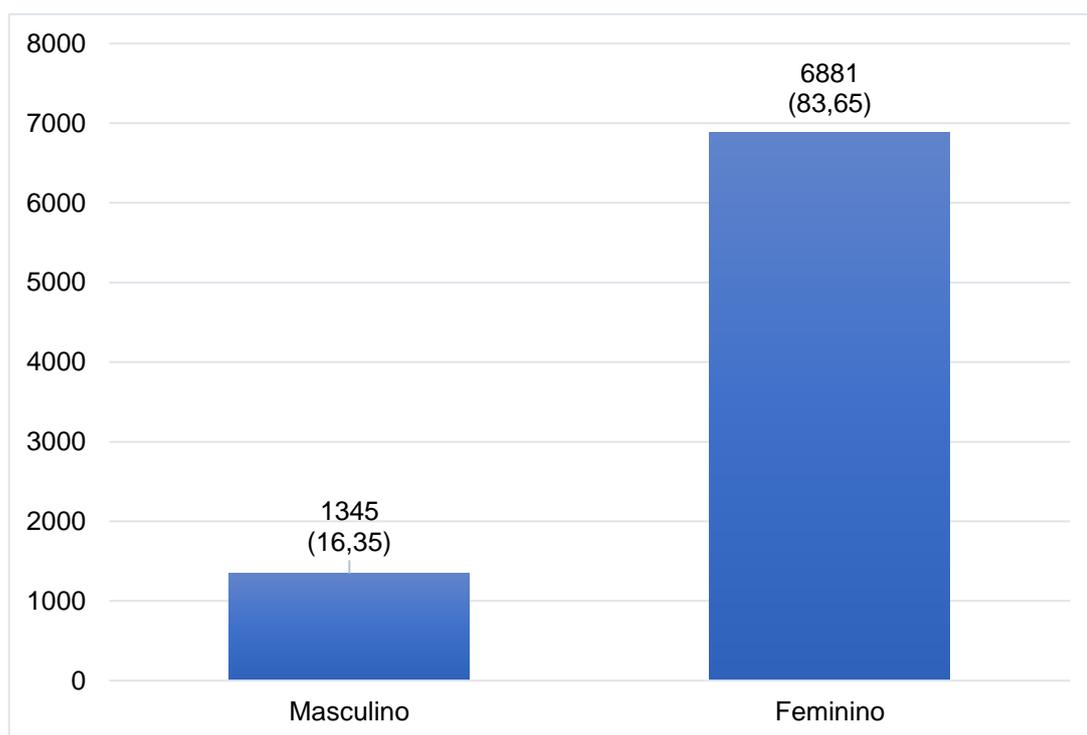
Para analisar o perfil de resistência, detectou-se 35 antimicrobianos e apenas 15 foram selecionados por critérios de quantidade de registros, disponibilidade no Brasil e uso comum na prática clínica, dentre eles a fosfomicina, amoxicilina, amoxicilina-clavulanato, ampicilina, ampicilina-sulbactam, piperacilina-tazobactam, cefalexina, cefotaxima, ceftriaxona, ciprofloxacino, meropenem, amicacina, gentamicina, sulfametoxazol-trimetoprim e nitrofurantoína.

Para analisar os dados de isolados distintos de micro-organismos testados para fosfomicina e dos demais antimicrobianos foi realizado a exclusão de registros duplicados (mesma pessoa, data de coleta, bactéria isolada e antimicrobianos selecionados juntos com a presença da fosfomicina).

### 3 RESULTADO E DISCUSSÃO

De 8.226 pacientes selecionados com urocultura positiva por BGN fermentador da família *Enterobacteriaceae*, 6.881 (83,65%) são gênero feminino e 1.345 (16,35%) do masculino, conforme o Gráfico 1.

Gráfico 1 – Distribuição de pacientes quanto ao gênero em valores absolutos e relativos (%)



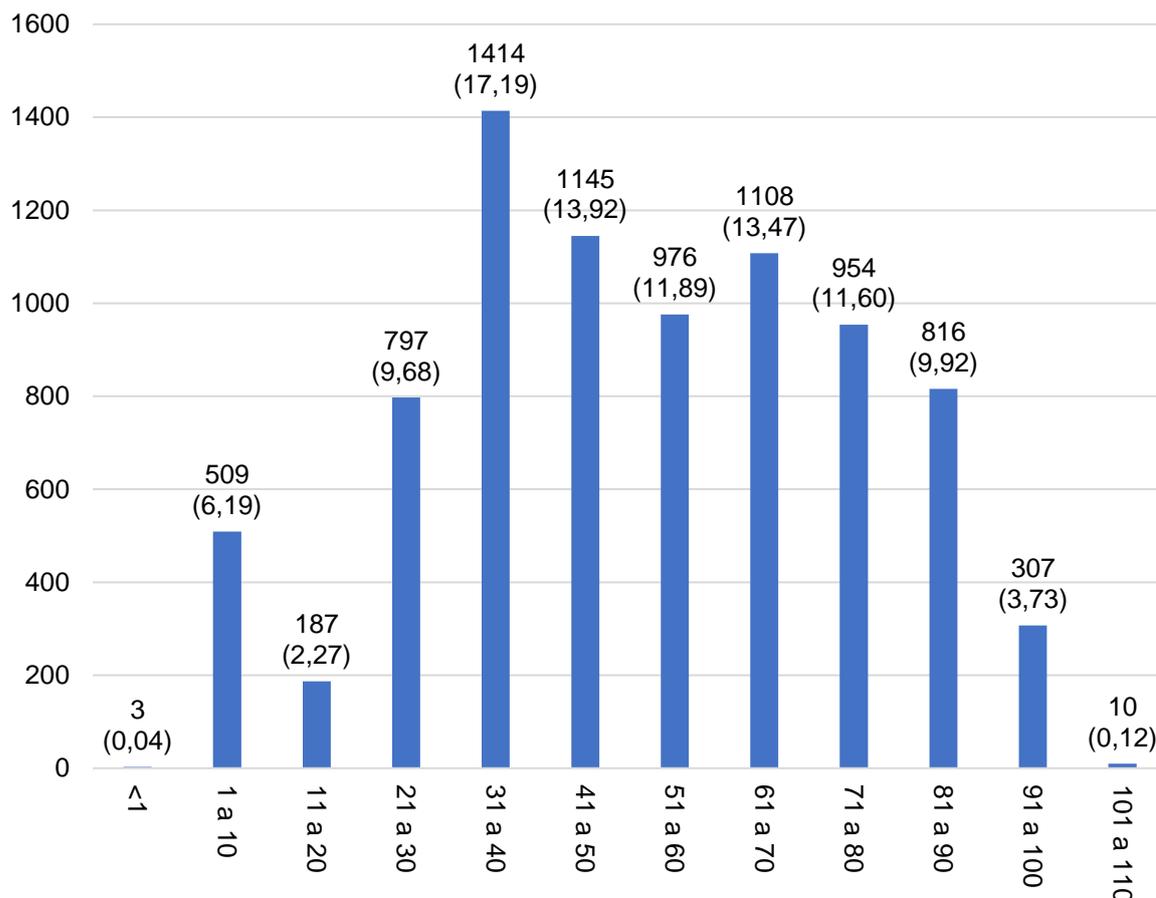
Fonte: elaboração própria, 2021.

Em relação à análise de gênero é fundamental investigar a frequência entre homens e mulheres, principalmente por sítios anatômicos diferentes. Em outras pesquisas realizadas também foi observada a predominância feminina.<sup>14, 31, 32</sup>

Quanto a faixa etária, o valor mínimo encontrado foi de 8 meses e o valor máximo de 106 anos, com idade média de 51,8 anos. Pacientes com idade de 31 a 40 anos foram os que apresentaram maior frequência, 17,19% do total. Os grupos menos frequentes foram os menores de 1 ano e os de idade variando de 101 a 110 anos, com valores de 0,04% e 0,12%, respectivamente. Na faixa de 1 a 10 anos houve repentino aumento quando comparado ao grupo imediatamente anterior, passando a representar 6,19% dos pacientes. Já na faixa de 11 a 20 anos, a frequência voltou a

diminuir, atingindo valor de 2,27%. 52,66% apresentaram valor de idade de 21 a 60 anos, 38,72% entre 60 e 101 anos, 8,50% até os 21 anos e 0,12% entre 100 e 111 anos, de acordo com o Gráfico 2.

Gráfico 2 – Distribuição da faixa etária dos pacientes em valores absolutos e relativos (%)



Fonte: elaboração própria, 2021.

Estudos de urocultura encontrou 25,8% entre a faixa etária de 21 – 30 anos e 15% no grupo de 51 – 60 anos, sendo estes o primeiro e segundo lugar em frequências observadas quanto a idade. <sup>14</sup> Foi constatado, também, em outra pesquisa que 47,6% de 582 uroculturas positivas pertenciam a faixa etária de 21 – 40 anos. <sup>32</sup>

Pesquisa realizada na cidade de São Paulo - SP, analisou uroculturas de 480 mulheres com ITUs não-complicadas, a média de idade encontrada nos três grupos que fizeram parte do estudo foi de: 55 anos para pacientes ambulatoriais com cistite; 43,2 anos no grupo com cistite na unidade de emergência; 36 anos para pacientes com pielonefrite. <sup>35</sup>

Das 10.329 amostras de urina coletas nos estados destaca-se 99,66% no Espírito Santos e 0,33% no Rio de Janeiro. O número de amostras difere da quantidade de pacientes pelas vezes que o exame foi repetido. A região metropolitana da Grande Vitória foi representada pelos municípios de Cariacica, Guarapari, Vila Velha, Serra e Vitória, correspondendo a 97,09%. O valor percentual atribuído aos outros municípios analisados no estado do Espírito Santo foram: Linhares 0,26% (27/10329), Colatina 0,45% (46/10329), São Mateus 0,67% (69/10329), Aracruz 1,21% (125/10329). A distribuição destas amostras em relação aos municípios onde foram coletadas encontra-se em números absolutos na Tabela 1.

Tabela 1 – Distribuição de amostras de urina para urocultura em relação aos municípios do Espírito Santo e Rio de Janeiro

Localidades	Frequência	
	Absoluta	Relativa (%)
Grande Vitória	10.028	97,09
Aracruz	125	1,21
São Mateus	69	0,67
Colatina	46	0,44
Linhares	27	0,26
Rio de Janeiro - RJ	34	0,33
<b>TOTAL</b>	<b>10.329</b>	<b>100</b>

Fonte: Elaboração própria, 2021.

A quantidade de isolados bacterianos foi de 10.335 isolados. O resultado foi maior do que o número de amostras de urina haja visto que, em algumas destas, mais de uma bactéria foi identificada em registros de mesmo nome e mesma data.

Em relação a frequência de bactérias, destaca-se a *Escherichia coli* que foi a bactéria mais frequente (84,32%). Bactérias das espécies *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus*

mirabilis apareceram na segunda e na terceira, representando, respectivamente, 13,73% e 0,63% do total de isolados. A frequência de cada espécie e gênero bacteriano nos isolados encontra-se, em números absolutos e relativos na Tabela 2.

Tabela 2 – Frequência absoluta e relativa de bastonetes gram-negativos fermentadores (*Enterobacteriaceae*) identificadas nas uroculturas no período de 2019 a 2020

Bactéria	Frequência	
	Absoluta	Relativa (%)
<i>Escherichia coli</i>	8.714	84,32
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1.419	13,73
<i>Proteus mirabilis</i>	65	0,63
<i>Klebsiella oxytoca</i>	39	0,38
<i>Morganella morganii</i>	36	0,35
<i>Enterobacter cloacae</i>	22	0,21
<i>Enterobacter aerogenes</i>	13	0,13
<i>Citrobacter koseri</i>	7	0,07
<i>Providencia stuartii</i>	7	0,07
<i>Proteus vulgaris</i>	4	0,04
<i>Salmonella</i> spp.	3	0,03
<i>Citrobacter freundii</i>	1	0,01
<i>Klebsiella ozaenae</i>	1	0,01
<i>Proteus penneri</i>	1	0,01
<i>Providencia rettgeri</i>	1	0,01
<i>Providencia rustigianii</i>	1	0,01
<i>Serratia marcescens</i>	1	0,01
<b>TOTAL</b>	10.335	100,0

Fonte: Elaboração própria, 2021.

A presença de *E. coli* como bactéria mais frequente corrobora o encontrado em estudos <sup>7, 31, 32, 35</sup> e a frequência de BGNs como *Klebsiella* e *Proteus* também confirma a pesquisa. <sup>10</sup>

Os valores de *E. coli* variaram entre estudos, apesar de sempre aparecer mais frequente. Estudos conduzidos na Áustria, Índia e Federação Russa, foram encontrados valores respectivos de 73,5%, 49,8% e 49,1% do micro-organismo.<sup>30-32</sup> Pesquisa conduzida no Brasil apresentou valores de 75,5% em pacientes do sexo feminino com cistite não complicada provenientes do ambulatório de urologia, 70,5% em mulheres com cistite não complicada provenientes da unidade de emergência urológica, 87,3% em pacientes com pielonefrite não-complicada e 75,1% em todos os isolados em conjunto.<sup>35</sup> Em artigo norte-americano, *E. coli* foi identificada em 46,4% dos isolados geral de urina provenientes de pacientes hospitalizados ou de pronto atendimento.<sup>29</sup>

A frequência de bactérias do gênero *Klebsiella* mais próximo ao encontrado no presente trabalho foi o estudo norte-americano, 13,62%.<sup>29</sup> Outros, conduzidos na Rússia, Índia e Áustria identificaram, *K. pneumoniae* em 9,5%, 11,7% e 1,5% respectivamente, dos isolados.<sup>30-32</sup> No estudo do Brasil a bactéria foi encontrada em 6,4% dos isolados provenientes de pacientes ambulatoriais do sexo feminino com cistite não complicada, 5,9% dos de mulheres com pielonefrite não-complicada e 2,1% das pacientes da unidade de emergência com cistite não complicada. Quando analisado em todos os isolados, independente da condição de saúde da paciente, o valor encontrado foi de 3,9%.<sup>35</sup> Noutro estudo norte-americano, foram detectadas 23,7% de isolados do gênero *Klebsiella*.<sup>15</sup>

Bactérias do gênero *Proteus* tiveram variação de valores de 1,4% a 7,9% nos estudos avaliados, sendo *P. mirabilis* a espécie mais frequente.<sup>15, 29, 31, 32, 35</sup> No presente estudo, o gênero foi detectado em apenas 0,68% do total de isolados, mas *P. Mirabilis* também apareceu mais que outras espécies de *Proteus*.

Trabalhos aonde foram analisados os cocos gram-positivos tiveram valores variados de 15,6% a 29,3%. As espécies encontradas em quatro trabalhos foram: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus coagulase-negativo*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactie*.<sup>15, 29, 31, 32, 35</sup> Porém, não analisados na presente pesquisa.

Os resultados referentes ao TSA foram extraídos de 4.576 isolados que resultou em 3.971 pacientes, sendo 3.376 (85%) mulheres e 595 (15%) homens.

A *Escherichia coli*, demonstrou uma resistência à fosfomicina em 0,8%. Apenas amicacina e meropenem apresentaram valores inferiores, respectivamente 0,3% e 0%. Os valores mais altos encontrados para amoxicilina 66,7%, cefalexina 58,4% e ampicilina 52,4%. Demais valores em ordem crescente foram: cefotaxima 1,9%, piperacilina-tazobactam 1,9%, nitrofurantoína 2,5%, amoxicilina-clavulanato 7%, gentamicina 8,4%, ceftriaxona 13,6%, ampicilina-sulbactam 23,6%, ciprofloxacino 27,2% e sulfametoxazol-trimetoprim 32,7%, conforme a Tabela 3 referente do grupo 1: *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae* e *Escherichia coli*.

As outras bactérias do grupo 1 apresentaram resistência à fosfomicina de: *Citrobacter freundii* 0% , *Citrobacter koseri* 14,3%, *Enterobacter cloacae* 28,6% e *Enterobacter aerogenes* 38,5%.

Tabela 3 - Perfil de resistência aos 15 antimicrobianos testados dos BGNs fermentadores do Grupo 1 em uroculturas no período de 2019 a 2020

Antimicrobiano	Bactérias isoladas N(R%)				
	<i>C. freundii</i>	<i>C. koseri</i>	<i>E. aerogenes</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>E. coli</i>
Fosfomicina	1 (0)	7 (14,3)	13 (38,5)	21 (28,6)	4.313 (0,8)
Amoxicilina	-	-	-	-	3 (66,7)
Amoxicilina-Clavulanato	-	1 (0)	4 (75)	6 (100)	2.030 (7)
Ampicilina	-	7 (100)	13 (100)	21 (100)	4.308 (52,4)
Ampicilina-Sulbactam	-	7 (0)	13 (76,9)	20 (90)	3.870 (23,6)
Piperacilina-Tazobactam	1(0)	6 (0)	9 (11,1)	19 (47,4)	2.572 (1,9)
Cefalexina	-	-	-	-	137 (58,4)
Cefotaxima	-	1 (0)	3 (0)	4 (75)	1.777 (1,9)
Ceftriaxona	1 (0)	6 (0)	9 (11,1)	16 (50)	2.504 (13,6)
Amicacina	1 (0)	7 (0)	13 (0)	21 (9,5)	3.939 (0,3)
Gentamicina	1 (0)	7 (0)	13 (0)	21 (38,1)	4.233 (8,4)
Meropenem	1 (0)	5 (0)	9 (0)	17 (0)	2.352 (0)
Ciprofloxacino	1 (0)	7 (0)	12 (16,7)	21 (38,1)	4.270 (27,2)
Nitrofurantoína	-	1 (0)	5 (40)	7 (14,3)	2.063 (2,5)
Sulfametoxazol-Trimetoprim	1 (0)	7 (0)	13 (7,7)	21 (33,3)	4.303 (32,7)

N=frequência absoluta nos isolados R%=nível de resistência em valores percentuais

Fonte: Elaboração própria, 2021.

Os dados de resistência de *E. coli* à fosfomicina mostraram-se condizentes com o identificado em outros estudos.<sup>14, 15, 29–32</sup> Na Índia, nenhum isolado de *E. coli* entre 170, incluindo uroculturas de pacientes internados e ambulatoriais, mostrou-se resistente à fosfomicina.<sup>14</sup> Estudo conduzido nos EUA, encontrou apenas 1 isolado de *E. coli* resistente ao antimicrobiano em um total de 257, o que equivale a nível de resistência de 0,4%.<sup>15</sup> Em outro artigo norte-americano, nenhum isolado de *E. coli* em um total de 150 apresentou resistência à fosfomicina.<sup>29</sup> Trabalhos da Áustria e da Rússia encontraram valores de resistência à medicação de 0,68 e 1,2%, respectivamente.<sup>30, 31</sup> Por fim, um segundo estudo indiano observou nível de resistência de 6,6% à fosfomicina em isolados desta bactéria, maior valor encontrado entre os estudos analisados.<sup>32</sup>

Trabalhos demonstraram níveis de resistência abaixo de 10% à fosfomicina em bactérias *Escherichia coli* ESBL-positivas.<sup>13, 15, 32</sup> No Canadá, foi encontrado valor de 3% de resistência ao antimicrobiano em 95 isolados de *E. coli* produtoras de ESBL ou Amp-C betalactamases.<sup>13</sup> Nos EUA, 1 de 76 isolados de *Escherichia coli* ESBL-positivas mostrou-se resistente à droga, o equivalente a 1,3%.<sup>15</sup> Em estudo indiano, apenas 7% destas bactérias apresentaram resistência à fosfomicina.<sup>32</sup>

Os valores de resistência de *Escherichia coli* à nitrofurantoína, uma das drogas de escolha para tratamento de cistites não complicadas em mulheres, foram maiores que os encontrados para fosfomicina na maioria dos estudos analisados, variando de 23,3% a 2%.<sup>13–15, 29, 31, 32</sup> Apenas um estudo apresentou valor de resistência igual entre as duas drogas (0,68%).<sup>30</sup>

Em relação a *Klebsiella pneumoniae*, considerada a segunda de maior frequência entre os isolados, o valor de resistência à fosfomicina foi de 49,2%, inferior somente à nitrofurantoína 66,7%, cefalexina 100% e ampicilina 100%. Os antibióticos amicacina e meropenem apresentaram os menores valores, 0,8% e 4,8%, respectivamente. Demais antimicrobianos em ordem crescente foram: cefotaxima 11,5%, piperacilina-tazobactam 14,4%, gentamicina 21,4%, amoxicilina-clavulanato 33,3%, sulfametoxazol-trimetoprim 38,9%, ciprofloxacino 39%, ceftriaxona 39,5%, ampicilina-sulbactam 43,8%. *Klebsiella oxytoca*, por sua vez, apresentou resistência à fosfomicina em 33,3% dos isolados.

*P. mirabilis*, bactéria mais frequente do gênero *Proteus*, apresentou resistência à fosfomicina em 40,7% dos isolados, já as duas outras espécies, *P. Vulgaris* e *P. penneri*, não se mostraram resistentes à droga. *Isolados de M. morganii apresentaram resistência 91,7% à fosfomicina.*

*Na tabela 4 encontra-se exposto o perfil de resistência de bactérias do grupo 2: Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Proteus penneri e Proteus vulgaris.*

Tabela 4 - Perfil de resistência aos 15 antimicrobianos testados dos BGNs fermentadores do Grupo 2 em uroculturas no período de 2019 a 2020

Antimicrobiano	Bactérias isoladas N (R%)					
	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. oxytoca</i>	<i>M. organii</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>P. vulgaris</i>	<i>P. penneri</i>
Fosfomicina	126 (49,2)	3 (33,3)	24 (91,7)	54 (40,7)	2 (0)	1 (0)
Amoxicilina	-	-	-	-	-	-
Amoxicilina-Clavulanato	51 (33,3)	1 (0)	20 (100)	16 (12,5)	-	1 (0)
Ampicilina	126 (100)	3 (100)	24 (100)	54 (40,7)	2 (100)	1 (0)
Ampicilina-Sulbactam	121 (43,8)	3 (33,3)	24 (100)	53 (15,1)	2 (0)	1 (0)
Piperacilina-Tazobactam	90 (14,4)	2 (0)	10 (10)	42 (0)	2 (0)	-
Cefalexina	1 (100)	-	-	1 (100)	-	-
Cefotaxima	26 (11,5)	1 (0)	5 (60)	14 (14,3)	-	1 (0)
Ceftriaxona	86 (39,5)	2 (0)	14 (71,4)	40 (10)	2 (100)	-
Amicacina	125 (0,8)	3 (0)	24 (0)	53 (0)	2 (0)	1 (0)
Gentamicina	126 (21,4)	3 (0)	24 (33,3)	54 (61,1)	2 (100)	1 (0)
Meropenem	83 (4,8)	2 (0)	9 (0)	39 (0)	2 (0)	-
Ciprofloxacino	123 (39)	3 (0)	23 (30,4)	45 (26,7)	2 (0)	1 (0)
Nitrofurantoína	57 (66,7)	2 (50)	17 (94,1)	21 (100)	-	-
Sulfametoxazol-Trimetoprim	126 (38,9)	3 (0)	24 (50)	54 (24,1)	2 (0)	1 (0)

N=frequência absoluta nos isolados R%=nível de resistência em valores percentuais

Fonte: Elaboração própria, 2021.

Os valores de resistência à fosfomicina para bactérias do gênero *Klebsiella* variaram bastante entre os estudos. Em estudo realizado no Canadá, nenhuma bactéria entre 11 bactérias do gênero *Klebsiella* produtoras de ESBL ou Amp-C betalactamases (9 *K. pneumoniae* e 2 *K. oxytoca*) mostraram-se resistentes à droga.<sup>13</sup> Já em estudo norte-americano, 4,5% de 44 isolados do gênero *Klebsiella*, não identificados por espécie, apresentaram resistência à fosfomicina.<sup>29</sup> Noutros dois estudos, um indiano e um russo, os valores de resistência ao antimicrobiano para bactérias da espécie *K. pneumoniae* foram, respectivamente, de 41,2% e 20,5%.<sup>31, 32</sup>

Em relação à resistência de bactérias do gênero *Klebsiella* à nitrofurantoína, estudo norte-americano encontrou valor de 47,7% em comparação com 4,5% registrado para fosfomicina.<sup>29</sup> Outro estudo, avaliando bactérias produtoras de ESBL ou Amp-c betalactamases do gênero em questão, não encontrou resistência à fosfomicina e 73% à nitrofurantoína.<sup>13</sup> Quando avaliados isolados de *K. pneumoniae*, um estudo identificou valor de resistência de 41,2% à fosfomicina e 67,6% à nitrofurantoína.<sup>32</sup> Já noutro artigo, foi encontrado valor de 20,5 de resistência de bactérias da espécie à fosfomicina e 52,4% à nitrofurantoína.<sup>31</sup>

Bactérias do gênero *Proteus* foram analisadas em dois trabalhos.<sup>31, 32</sup> Em pesquisa russa, *Proteus mirabilis* apresentou resistência à fosfomicina em 20,2% dos isolados e à nitrofurantoína em 96,7%.<sup>31</sup> No segundo estudo, tanto *P. Mirabilis* quanto *P. vulgaris* apresentou resistência à fosfomicina de 25% e à nitrofurantoína de 100%. Também neste trabalho, perfis de resistência à fosfomicina em bactérias multi-resistentes foram de 33,3% para *P. mirabilis* e 25% para *P. vulgaris*.<sup>32</sup>

No grupo 3, destaca-se o perfil de bactérias 100% resistentes à fosfomicina, aonde todas pertenciam ao gênero *Providencia*, *Providencia rettgeri* e *Providencia rustigianii*. Por sua vez, A bactéria *Providencia stuartii* apresentou 80% de resistência. As demais bactérias, *Serratia marcescens* e *Salmonella* spp., não foram resistentes à fosfomicina em nenhum isolado. O perfil de resistência a antimicrobianos das bactérias do grupo 3: *Providencia rettgeri*, *Providencia rustigianii*, *Providencia stuartii*, *Salmonella* spp., *Serratia marcescens*, encontra-se exposto na tabela 5.

Tabela 5 - Perfil de resistência aos 15 antimicrobianos testados dos BGNs fermentadores do Grupo 3 em uroculturas no período de 2019 a 2020

Antimicrobiano	Bactérias isoladas N (R%)					Total
	<i>P. rettgeri</i>	<i>P. rustigianii</i>	<i>P. stuartii</i>	<i>Salmonella</i> spp.	<i>S. Marcescens</i>	
Fosfomicina	1 (100)	1 (100)	5 (80)	3 (0)	1(0)	4.576
Amoxicilina	-	-	-	-	-	3
Amoxicilina-Clavulanato	-	1 (0)	4 (100)	-	-	2.135
Ampicilina	-	1 (0)	5 (100)	3 (100)	1 (100)	4.569
Ampicilina-Sulbactam	-	1 (0)	5 (100)	3 (100)	1 (100)	4.124
Piperacilina-Tazobactam	-	1 (0)	3 (33,3)	3 (0)	1 (0)	2.761
Cefalexina	-	-	-	-	-	139
Cefotaxima	1 (100)	1 (0)	4 (100)	-	-	1.838
Ceftriaxona	-	-	1 (100)	3 (100)	1 (0)	2.685
Amicacina	1 (0)	1 (0)	5 (0)	3 (100)	1(0)	4.200
Gentamicina	-	1 (0)	5 (60)	3 (100)	1 (0)	4.495
Meropenem	-	1 (0)	3 (33,3)	3 (0)	1 (0)	2.527
Ciprofloxacino	1 (0)	1 (100)	5 (60)	3 (100)	1 (0)	4.519
Nitrofurantoína	-	1 (100)	3 (100)	3 (0)	-	2.180
Sulfametoxazol-trimetoprim	1 (0)	1 (100)	5 (60)	3 (0)	1 (0)	4.566

N=frequência absoluta nos isolados R%=nível de resistência em valores percentuais

Fonte: Elaboração própria, 2021.

Dos trabalhos analisados, <sup>13, 15, 29-32, 35</sup> somente um avaliou perfis de resistência à bactérias do gênero *Providencia* e *Salmonella*, porém ambas foram agrupadas com outras bactérias da família enterobacteriaceae (*Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp. e *Morganella morganii*) e analisadas em conjunto. Para este grupo foi encontrado resistência de 10,3% à fosfomicina e 68,4% à nitrofurantoína. <sup>29</sup>

Quando avaliados todos os testes de sensibilidade a antimicrobianos (TSA) feitos nos isolados, em conjunto e independentemente da identificação da espécie, o nível de resistência bacteriana à fosfomicina foi de 3,5%. Em relação às outras drogas, o perfil de resistência encontrado foi de: amoxicilina 66,7%, amoxicilina-clavulanato 9,1%, ampicilina 54,4%, ampicilina-sulbactam 25,1%, piperacilina tazobactam 2,7%, cefalexina 59%, cefotaxima 2,8%, ceftriaxona 15%, meropenem 0,2%, amicacina 0,4%, gentamicina 9,8%, ciprofloxacino 27,5%, nitrofurantoína 6,1%, sulfametoxazol-trimetoprim 32,7%.

O perfil de resistência encontrado em TSAs realizados *in vitro* encontra-se disposto na tabela 6.

Tabela 6 – Perfil de resistência aos 15 antimicrobianos testados dos bastonetes gram-negativos fermentadores em uroculturas no período de 2019 a 2020

Antimicrobiano	Nº	R (%)
Fosfomicina	4.576	3,5
Amoxicilina	3	66,7
Amoxicilina-Clavulanato	2.135	9,1
Ampicilina	4.569	54,4
Ampicilina-Sulbactam	4.124	25,1
Piperacilina-Tazobactam	2.761	2,7
Cefalexina	139	59,0
Cefotaxima	1.838	2,8
Ceftriaxona	2.685	15,0
Amicacina	4.200	0,4
Gentamicina	4.495	9,8
Meropenem	2.527	0,2
Ciprofloxacino	4.519	27,5
Nitrofurantoína	2.180	6,1
Sulfametoxazol-trimetoprim	4.566	32,7
<b>TOTAL</b>	<b>45.317</b>	

Nº=número; R=resistente

Fonte: Elaboração própria, 2021.

Um estudo norte-americano encontrou valor de 1,5% de resistência à fosfomicina quando avaliada a soma de todos os isolados, independentemente da espécie.<sup>29</sup> Outra pesquisa, identificou 13,3%.<sup>32</sup> Os resultados expostos corroboram o encontrado no presente trabalho.

Quando avaliado o perfil de resistência à nitrofurantoína, o valor encontrado foi de 10,5%<sup>29</sup> em um estudo e 35,5% em outro.<sup>32</sup> Já em relação à ciprofloxacino, foi encontrado valor de 38,5 em um trabalho.<sup>29</sup> Quanto a outros antibióticos, estudo indiano encontrou os seguintes valores de resistência, quando analisados independentemente de espécies bacterianas: imipenem 4,1%, norfloxacino 69,6%, ácido

nalidixico 82,7%, gentamicina 52,3%, ampicacina 30,9%, cefotaxima 69,1% e cotrimoxazole 71,4%.<sup>32</sup>

#### 4 CONCLUSÃO

Infecções do trato urinário são afecções comuns na prática clínica mundial e cada vez têm surgido bactérias resistentes a antimicrobianos utilizados no tratamento. São mais frequentes em mulheres, com prevalência entre 21 a 40 anos e 31 a 50 anos,

*Escherichia coli* mostrou-se a bactéria mais frequente e demonstrou perfil reduzido de resistência à fosfomicina, com valores inferiores aos encontrados para nitrofurantoína, o que corrobora sua indicação como primeira escolha.

Devido ao baixo valor de resistência encontrado no conjunto de BGN testados, independentemente de gênero e espécie, a fosfomicina pode ser considerada como primeira opção em terapia antimicrobiana empírica em ITU baixa, naqueles casos em que haja indisponibilidade de realização da urocultura e TSA. Porém, para o tratamento de infecções urinárias causadas por *Klebsiella pneumoniae*, ela pode não ser a melhor opção, pois apresentou um valor de resistência superior aos antimicrobianos avaliados, com exceção da ampicilina, cefalexina e nitrofurantoína.

São necessários outros estudos feitos no Brasil para corroborar nas intervenções clínicas com uso de fosfomicina e outros antimicrobianos alternativos para tratamentos de infecções urinárias.

## REFERÊNCIA

1. Foxman B. Urinary tract infection syndromes. Occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. Vol. 28, *Infectious Disease Clinics of North America*. 2014. p. 1–13.
2. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: Incidence, morbidity, and economic costs. *Disease-a-Month*. 2003 Feb;49(2):53–70.
3. Schappert SM, Rechtsteiner EA. Ambulatory Medical Care Utilization Estimates for 2007 [Internet]. 2011. Available from: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/5937/>
4. Hooton TM. Uncomplicated Urinary Tract Infection. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2012;366(11):1028–37. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1104429>
5. Rowe TA, Juthani-Mehta M. Urinary tract infection in older adults. Vol. 9, *Aging Health*. 2013. p. 519–28.
6. Alós JI. Epidemiología y etiología de la infección urinaria comunitaria. Sensibilidad antimicrobiana de los principales patógenos y significado clínico de la resistencia. Vol. 23, *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005.
7. Chu CM, Lowder JL. Diagnosis and treatment of urinary tract infections across age groups. Vol. 219, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Mosby Inc.; 2018. p. 40–51.
8. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings SE, Köves B, et al. Urological Infections EAU Guidelines on Urological Infections [Internet]. Arnhem; 2021 [cited 2021 Nov 1]. Available from: <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/#6>
9. Grine G, Lotte R, Chirio D, Chevalier A, Raoult D, Drancourt M, et al. Co-culture of *Methanobrevibacter smithii* with enterobacteria during urinary infection. *EBioMedicine*. 2019 May 1;43:333–7.
10. Kennedy RP, Plorde JJ, Petersdorf RG. Studies on the Epidemiology of *Escherichia coli* Infections. IV. Evidence for a Nosocomial Flora \*. Vol. 44, *Journal of Clinical Investigation* P ol. 1965.
11. Bagshaw SM, Laupland KB. Epidemiology of intensive care unit-acquired urinary tract infections. Vol. 19, *Curr Opin Infect Dis*. Lippincott Williams & Wilkins; 2006.

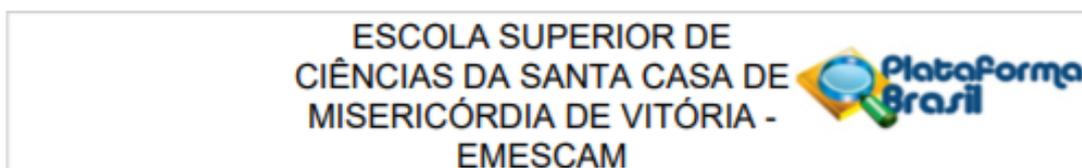
12. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, Mcneil K, Brown E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. Vol. 2017, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2017.
13. Ou LB, Nadeau L. Fosfomycin Susceptibility in Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae Species and Vancomycin-Resistant Enterococci Urinary Isolates. Vol. 70.
14. Sardar A, Basireddy SR, Navaz A, Singh M, Kabra V. Comparative evaluation of fosfomycin activity with other antimicrobial agents against E.Coli isolates from urinary tract infections. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2017 Feb 1;11(2):DC26–9.
15. Keepers TR, Gomez M, Celeri C, Krause KM, Biek D, Critchley I. Fosfomycin and Comparator Activity Against Select Enterobacteriaceae, Pseudomonas, and Enterococcus Urinary Tract Infection Isolates from the United States in 2012. Infectious Diseases and Therapy. 2017 Jun 1;6(2):233–43.
16. Raz R. Fosfomycin: An old-new antibiotic. Vol. 18, Clinical Microbiology and Infection. Blackwell Publishing Ltd; 2012. p. 4–7.
17. Camacho-Cruz J, Martinez JM, Cufino JM, Moreno GC, Murillo CR, Suarez Fuentes MA, et al. Extended-Spectrum  $\beta$   $\beta$   $\beta$   $\beta$   $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae Causing Community-Acquired Urinary Tract Infections in Children in Colombia. Vol. 144, INDIAN PEDIATRICS.
18. Kandil H, Cramp E, Vaghela T. Trends in Antibiotic Resistance in Urologic Practice. Vol. 2, European Urology Focus. Elsevier B.V.; 2016. p. 363–73.
19. Lob SH, Nicolle LE, Hoban DJ, Kazmierczak KM, Badal RE, Sahm DF. Susceptibility patterns and ESBL rates of Escherichia coli from urinary tract infections in Canada and the United States, SMART 2010–2014. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2016 Aug 1;85(4):459–65.
20. Wang T, Wu G, Wang J, Cui Y, Ma J, Zhu Z, et al. Comparison of single-dose fosfomycin tromethamine and other antibiotics for lower uncomplicated urinary tract infection in women and asymptomatic bacteriuria in pregnant women: A systematic review and meta-analysis. Vol. 56, International Journal of Antimicrobial Agents. Elsevier B.V.; 2020.

21. Michalopoulos AS, Livaditis IG, Gougoutas V. The revival of fosfomycin. Vol. 15, *International Journal of Infectious Diseases*. 2011.
22. NCBI, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Fosfomycin. In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury* [Internet] [Internet]. Bethesda: NCBI; 2012 [cited 2021 Nov 1]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547912/>
23. Karageorgopoulos DE, Wang R, Yu X hong, Falagas ME. Fosfomycin: Evaluation of the published evidence on the emergence of antimicrobial resistance in gram-negative pathogens. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012 Feb;67(2):255–68.
24. Paladin Labs. Monurol - Fosfomycin (as fosfomycin tromethamine). Paladin Labs; 2021.
25. Cai T, Verze P, Brugnolli A, Tiscione D, Luciani LG, Eccher C, et al. Adherence to European Association of Urology Guidelines on Prophylactic Antibiotics: An Important Step in Antimicrobial Stewardship. *European Urology*. 2016 Feb 1;69(2):276–83.
26. Paladin Labs. Monurol - Fosfomycin (as fosfomycin tromethamine). Paladin Labs; 2016.
27. de Rossi P, Cimerman S, Truzzi JC, Cunha CA da, Mattar R, Martino MDV, et al. Joint report of SBI (Brazilian Society of Infectious Diseases), FEBRASGO (Brazilian Federation of Gynecology and Obstetrics Associations), SBU (Brazilian Society of Urology) and SBPC/ML (Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine): recommendations for the clinical management of lower urinary tract infections in pregnant and non-pregnant women. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2020 Mar 1;24(2):110–9.
28. Wnorowska U, Piktel E, Durnaś B, Fiedoruk K, Savage PB, Bucki R. Use of ceragenins as a potential treatment for urinary tract infections. *BMC Infectious Diseases*. 2019 May 2;19(1).
29. Hirsch EB, Raux BR, Zucchi PC, Kim Y, McCoy C, Kirby JE, et al. Activity of fosfomycin and comparison of several susceptibility testing methods against contemporary urine isolates. In: *International Journal of Antimicrobial Agents*. Elsevier; 2015. p. 642–7.

30. Kamenski G, Wagner G, Zehetmayer S, et al. Antibacterial resistances in uncomplicated urinary tract infections in women: ECO-SENS II data from primary health care in Austria. *BMC - Infectious Diseases*. 2012;12(222).
31. Rafalskiy V, Pushkar D, Yakovlev S, Epstein O, Putilovskiy M, Tarasov S, et al. Distribution and antibiotic resistance profile of key Gram-negative bacteria that cause community-onset urinary tract infections in the Russian Federation: RESOURCE multicentre surveillance 2017 study. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2020 Jun 1;21:188–94.
32. Sreenivasan S, Kali A, Pravin Charles M v., Kunigal S. Evaluation of in vitro susceptibility of fosfomycin among Enterobacteriaceae isolates from urine cultures: A study from Puducherry. *Journal of Laboratory Physicians*. 2019 Jul;11(03):249–52.
33. Ortega Martell JA, Naber KG, Milhem Haddad J, Tirán Saucedo J, Domínguez Burgos JA. Prevention of recurrent urinary tract infections: bridging the gap between clinical practice and guidelines in Latin America. *Therapeutic Advances in Urology*. 2019 Jan;11:175628721882408.
34. Medina M, Castillo-Pino E. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. Vol. 11, *Therapeutic Advances in Urology*. SAGE Publications Inc.; 2019.
35. Hisano M, Bruschini H, Nicodemo AC, Srougi M. Uncomplicated urinary tract infections in women in a sao paulo quaternary care hospital: Bacterial spectrum and susceptibility patterns. *Antibiotics*. 2014 Mar 19;3(1):98–108.

## ANEXOS

### ANEXO I – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** PERFIL DE RESISTÊNCIA À FOSFOMICINA EM BACTÉRIAS RESPONSÁVEIS POR INFECÇÕES URINÁRIAS

**Pesquisador:** Maria das Graças Silva Mattede

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 50468121.6.0000.5065

**Instituição Proponente:** Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória -

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.945.234

##### Apresentação do Projeto:

Estudo quantitativo, transversal, retrospectivo, tipo análise documental baseado em dados obtidos em resultados de exames microbiológicos de pacientes, já arquivados no setor de tecnologia de informação do Laboratório Tommasi. O modelo proposto será para elaboração de um Trabalho de Conclusão de Curso (TCC).

##### Objetivo da Pesquisa:

**Objetivo Primário:**

Analisar o perfil de resistência à fosfomicina de bactérias responsáveis por infecções urinárias.

**Objetivo Secundário:**

Verificar o percentual de resistência à fosfomicina de bastonetes gram-negativos responsáveis por infecções urinárias; Enumerar as bactérias que se destacam frente ao perfil de resistência aos antibióticos; Evidenciar o aspecto situacional da fosfomicina frente aos demais antibióticos utilizados em bactérias responsáveis por infecções urinárias.

##### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

**Riscos:**

Considerando tratar de um estudo retrospectivo em que as informações que serão utilizadas estão armazenadas no sistema de informação do

**Endereço:** EMESCAM, Av.N.S.da Penha 2190 - Centro de Pesquisa  
**Bairro:** Bairro Santa Luiza **CEP:** 29.045-402  
**UF:** ES **Município:** VITORIA  
**Telefone:** (27)3334-3586 **Fax:** (27)3334-3586 **E-mail:** comite.etica@emescam.br

ESCOLA SUPERIOR DE  
CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE  
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -  
EMESCAM



Continuação do Parecer: 4.945.234

laboratório Tommasi, os riscos tornam-se eventuais. As informações serão sigilosas sobre o paciente e esses terão garantia contra acesso indevido, monitorado pelo pesquisador responsável.

**Benefícios:**

Os benefícios estão configurados na amplitude do conhecimento científico, na colaboração do entendimento sobre a resistência bacteriana aos antibióticos, como também, nos benefícios que podem advir para o meio social em geral a partir de informações sobre a sensibilidade à fosfomicina de bactérias que podem infectar ou colonizar pacientes.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa exequível.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Projeto Plataforma- adequado

Projeto detalhado- adequado

Folha de rosto- adequada

Carta de anuência- adequada

Cronograma- adequado

Dispensa de TCLE com justificativa plausível.

**Recomendações:**

sem recomendações

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

aprovado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Projeto aprovado por decisão do CEP. Conforme a norma operacional 001/2013:

- riscos ao participante da pesquisa deverão ser comunicados ao CEP por meio de notificação via Plataforma Brasil;
- ao final de cada semestre e ao término do projeto deverá ser enviado relatório ao CEP por meio de notificação via Plataforma Brasil;
- mudanças metodológicas durante o desenvolvimento do projeto deverão ser comunicadas ao CEP por meio de emenda via Plataforma Brasil.

Endereço: EMESCAM, Av.N.S.da Penha 2190 - Centro de Pesquisa  
Bairro: Bairro Santa Luiza CEP: 29.045-402  
UF: ES Município: VITORIA  
Telefons: (27)3334-3588 Fax: (27)3334-3588 E-mail: comite.etica@emescam.br

ESCOLA SUPERIOR DE  
CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE  
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -  
EMESCAM



Continuação do Parecer: 4.945.234

✚ Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1795846.pdf	04/08/2021 10:38:04		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado.pdf	04/08/2021 10:33:14	Maria das Graças Silva Mattede	Aceito
Declaração de concordância	Carta.pdf	31/07/2021 13:45:12	Maria das Graças Silva Mattede	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRosto.pdf	31/07/2021 13:44:25	Maria das Graças Silva Mattede	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

VITÓRIA, 31 de Agosto de 2021

---

**Assinado por:**  
**rubens josé loureiro**  
**(Coordenador(a))**

Endereço: EMESCAM, Av.N.S.da Penha 2190 - Centro de Pesquisa  
Bairro: Bairro Santa Luiza CEP: 29.045-402  
UF: ES Município: VITÓRIA  
Telefone: (27)3334-3586 Fax: (27)3334-3586 E-mail: comite.etica@emescam.br