

## Multiresistant urinary infection in pregnancy

# Infecção urinária multirresistente na gravidez

Rui Gilberto Ferreira<sup>1</sup>  
 Moisés Morais Inácio<sup>2</sup>  
 Ricardo Pereira Marot<sup>3</sup>  
 Cláudia Ferreira Gonçalves<sup>3</sup>  
 Marta Cardoso<sup>4</sup>  
 Waldemar Naves do Amaral<sup>1</sup>  
 Adriana Oliveira Guilarde<sup>1</sup>

### RESUMO

Os micro-organismos que apresentam mecanismos de resistência aos antimicrobianos, como produção de  $\beta$ -lactamase de espectro estendido (ESBL), resultam em uma maior dificuldade no tratamento e exigem a utilização de antibióticos de largo espectro com frequência crescente. Assim, este estudo busca revisar a literatura sobre as infecções causadas por micro-organismos multirresistentes na gravidez. Foi realizada uma busca de artigos no PubMed, MedLine e Lilacs usando-se unitermos, incluindo-se os estudos publicados de 2000 a 2016, de línguas portuguesa e inglesa, envolvendo apenas seres humanos. Foram selecionados 59 artigos com força de evidência A e B. Os critérios para inclusão no estudo são: estarem grávidas e terem diagnóstico de infecção do trato urinário. Serão critérios de exclusão: uso de antimicrobiano a menos de duas semanas antes da coleta da amostra e portadoras de doença imunossupressora. A verdadeira prevalência de ITU em gestantes por bactérias multirresistentes é desconhecida. As ITUs por bactérias produtoras de ESBL variam entre 1% e 40%. O tratamento mais aceito para os casos mais graves (pielonefrite ou bacteremia) é com carbapenêmicos. A nitrofurantoína e a fosfomicina têm sido utilizadas para tratar a cistite com patógenos produtores de ESBL com sucesso.

#### Descritores:

Cistite;  
 Multirresistência a medicamentos;  
 Complicações na gravidez

### ABSTRACT

Microorganisms that have resistance mechanisms to antimicrobial agents, such as production of  $\beta$ -lactamase extended spectrum (ESBL), result in greater difficulty in treatment and require the use of broad spectrum antibiotics with increasing frequency. This study aims to review the literature on infections caused by multiresistant microorganisms in pregnancy. A search for articles was conducted in PubMed, MedLine and Lilacs are using key words, including published studies from 2000 to 2016, Portuguese and English, involving only human. 59 articles were selected on strength of evidence A and B. The criteria for inclusion was pregnant and having diagnosed of urinary tract infection. The criteria for exclusion was: use of antimicrobial less than two weeks before sample collection and suffering from immunosuppressive disease. The true prevalence of UTI in pregnant women by multiresistant bacteria is unknown. UTIs for ESBL-producing bacteria, ranging from 1% to 40%. The treatment more acceptable for the most serious cases (pyelonephritis or bacteremia) is with carbapenems. Nitrofurantoin and fosfomycin has been used to treat successfully with cystitis ESBL producers pathogens.

#### Keywords:

Cystitis;  
 Drug resistance;  
 Pregnancy complications

1-4. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brasil. **Autor correspondente:** Rui Gilberto Ferreira. Rua Corumbaíba, Q-V-02, L. 02, Residencial Goiás Alphaville, 74884-565, Goiânia – Goiás, Brasil. rui gilberto@bol.com.br.

## INTRODUÇÃO

O trato urinário representa um sítio frequente de infecção tanto em pacientes da comunidade como em pacientes internados em unidades hospitalares. As mulheres são naturalmente mais vulneráveis, sobretudo as gestantes, devido às alterações advindas da gestação. Para essas, as complicações resultantes de ITU são mais relevantes em virtude da restrição no uso de antimicrobianos e pela susceptibilidade do feto, tanto pelas consequências da infecção quanto da antibioticoterapia.<sup>(1,2)</sup> As infecções do trato urinário (ITU) são responsáveis por cerca de 35% do total de casos de infecções nosocomiais.<sup>(3,4)</sup>

O micro-organismo mais frequente causador de infecções do trato urinário é a *Escherichia coli*. No entanto, nos últimos anos, o manejo deste e de outros agentes tem sido um grande desafio diante da disseminação de micro-organismos multirresistentes, que restringem o arsenal terapêutico e aumentam as chances de terapia empírica inicial inadequada.<sup>(1,2)</sup>

São caracterizados como micro-organismos multirresistentes aqueles, predominantemente bactérias, que são resistentes a uma ou mais classes de agentes microbianos.<sup>(5)</sup> Esses micro-organismos apresentam mecanismos de resistência aos antimicrobianos como produção de  $\beta$ -lactamase de espectro estendido (ESBL), incluindo a própria *E. coli* multirresistente, que resulta em uma maior dificuldade no tratamento da infecção urinária e exige a utilização de antibióticos de largo espectro com frequência cada vez maior.<sup>(1,2)</sup> O que torna ainda mais difícil o tratamento de gestantes com ITU devido à restrição ao uso de antibióticos, elevando a incidência de micro-organismos e contribuindo para a evolução da infecção.

No entanto, há poucos estudos envolvendo as resistências de agentes causadores de infecções do trato urinário em gestantes. Assim, este estudo busca revisar a literatura sobre as infecções causadas por micro-organismos multirresistentes na gravidez.

## OBJETIVOS

### Objetivo geral

Determinar o perfil de resistência dos agentes causadores de infecções multirresistentes no trato urinário de grávidas encontrados na literatura.

### Objetivos específicos

Determinar a prevalência com infecção multirresistente no trato urinário de gestantes.

Verificar quais são os principais agentes causadores da infecção do trato urinário multirresistente em gestantes.

Estabelecer as orientações terapêuticas mais eficazes para as infecções do trato urinário multirresistentes nas gestantes.

## METODOLOGIA

Foi realizada uma busca de artigos no PubMed, MedLine e Lilacs usando-se como unitermos as palavras infecção urinária, ITU multirresistente, ITU em gestantes, ITU multirresistente em gestantes, estabelecendo-se como limites os estudos publicados de 2000 a 2016, de língua portuguesa ou inglesa e envolvendo apenas seres humanos. Foram selecionados 59 artigos (com força de evidência A e B).

Os critérios para inclusão no estudo foram estarem grávidas e terem diagnóstico de infecção do trato urinário. Os critérios de exclusão foram uso de antimicrobiano a menos de duas semanas antes da coleta da amostra e serem portadoras de doenças imunossupressoras.

## INFECÇÕES URINÁRIAS NA GRAVIDEZ

As infecções do trato urinário (ITUs) são um importante fator de morbidade e mortalidade durante o ciclo gravídico-puerperal, pois a gravidez é fator que predispõe ao aparecimento dessa patologia, podendo causar sérias complicações ao futuro concepto assim como à própria gestante. O que faz da ITU a infecção mais comum em mulheres gestantes e uma das principais infecções adquiridas no ambiente hospitalar, correspondendo a 35% das infecções nosocomiais.<sup>(3,4)</sup>

A combinação de alterações mecânicas, hormonais e fisiológicas durante a gravidez contribui para mudanças significativas no trato urinário, o que tem impacto relevante sobre a aquisição e história natural de bacteriúria durante a gravidez.<sup>(6,7)</sup> As ITUs podem ser assintomáticas ou sintomáticas; a primeira, se não tratada, aumenta em 30% as chances da gestante evoluir para uma pielonefrite sintomática no final da gravidez e pode ser associada com outras complicações maternas e fetal durante a gestação.<sup>(8)</sup>



Quanto à localização, é classificada como baixa ou alta. A ITU pode comprometer somente o trato urinário baixo, caracterizando o diagnóstico de cistite ou afetar simultaneamente o trato urinário inferior e o superior, configurando infecção urinária alta, também denominada de pielonefrite.<sup>(9)</sup>

Essa pré-disposição e a restrição na antibioticoterapia tornam a ITU de grande importância para a obstetrícia pelo seu papel na morbidade e mortalidade materna e perinatal.<sup>(6,9)</sup>

### Etiologia

Durante o período gestacional, a gestante passa a ter mais chances de desenvolver um quadro de infecção urinária sintomática. Essa alteração se deve às mudanças fisiológicas e anatômicas que ocorrem no trato urinário. Dentre estas mudanças, pode-se citar a dilatação das pelvis renais e ureteres, detectável a partir da sétima semana de gravidez. Essa dilatação progride até o momento do parto e retorna às condições normais até o segundo mês do puerpério.<sup>(3)</sup>

Conhecida como “hidroureter fisiológico da gravidez”, essa dilatação pieloureteral apresenta aumento no diâmetro da luz ureteral, hipotonicidade e hipomotilidade da musculatura ureteral.<sup>(7)</sup> Essa alteração resulta da compressão pelo útero, que progressivamente aumenta de volume, pelo complexo vascular ovariano dilatado ao nível do infundíbulo pélvico, pela hipertrofia da musculatura longitudinal no terço inferior do ureter e diminuição da atividade peristáltica decorrente da atividade da progesterona. Associadas ao aumento do débito urinário, secundário ao incremento do fluxo plasmático renal, estas mudanças levam à estase urinária.<sup>(3)</sup>

A dextrorotação uterina, bem como a dilatação da veia ovariana na gravidez, podem ser fatores causais para hidronefrose e desenvolvimento mais frequente de pielonefrite à direita.<sup>(7)</sup>

Há ainda outros fatores que aumentam as chances de, nas gestantes, as infecções passarem de assintomáticas para sintomáticas. A urina reduz sua capacidade antibacteriana pelo fato de o rim perder a capacidade máxima de concentrá-la. O rim passa a excretar quantidades menores de potássio e maiores de glicose e aminoácidos, fornecendo meio apropriado para a proliferação bacteriana.

Há ainda o fato de o pH urinário ser mais alcalino nas gestantes, situação favorável para o crescimento das bactérias nas vias urinárias.<sup>(3,10)</sup> Aumento nas taxas urinárias de progesterona e estrogênio pode levar à diminuição da capacidade do trato urinário baixo de resistir à invasão bacteriana, uma vez que o hiperestrogenismo gestacional favorece a adesão de certas cepas de *Escherichia coli*, portadoras de adesinas tipo I, às células uroepiteliais.<sup>(3,6)</sup>

Portanto, durante a gravidez, fatores mecânicos e hormonais contribuem para provocar mudanças no trato urinário materno, tornando-o mais suscetível às formas sintomáticas de infecções.<sup>(3)</sup>

### DIAGNÓSTICO

A urocultura positiva é o padrão ouro para o diagnóstico de ITU em uma paciente sintomática ou assintomática.<sup>11</sup> Valores superiores a  $10^5$  colônias/ml (100.000 UFC/ml) correlacionam-se com ITU, entretanto uma contagem de colônias/ml de urina inferior a  $10^5$ , quando acompanhada de sintomas característicos, deve ser valorizada.<sup>(12)</sup>

A análise microscópica e bioquímica da urina, associado a uma anamnese e ao quadro clínico, orienta o diagnóstico preliminar de ITU.<sup>(13)</sup>

A urocultura, além de ser um teste quantitativo, possibilita a identificação do agente etiológico, como também a realização do teste de suscetibilidade *in vitro* (antibiograma), que orientará a conduta terapêutica.<sup>(10,13)</sup>

### Complicações maternas associadas à infecção do trato urinário

As complicações maternas ITU, que ocorrem mais frequentemente nos quadros de pielonefrite, são ocasionadas pelas lesões teciduais causadas pelas endotoxinas bacterianas.<sup>3</sup> Dos casos de pielonefrite durante a gravidez, 60% a 75% ocorrem durante o terceiro trimestre, sugerindo a estase urinária e a hidronefrose nesse período como cofator importante nesse evento.<sup>(14)</sup>

Insuficiência respiratória ocorre em 2% a 8% das gestantes com pielonefrite devido ao aumento da permeabilidade capilar da membrana alvéolo-capilar, o que pode resultar em edema pulmonar. Com o uso de hiper-hidratação e tocolíticos comumente utilizados

para inibir o trabalho de parto, estas manifestações clínicas podem ser exacerbadas. Pode ocorrer disfunção renal transitória em 25% dos casos, com restabelecimento em alguns dias. Outras complicações associadas à infecção do trato urinário na gravidez incluem pré-eclâmpsia, anemia, corioamnionite endometrite.<sup>(3,15)</sup>

### Complicações perinatais associadas à infecção do trato urinário

As principais complicações perinatais são o trabalho de parto pré-termo, recém-nascidos de baixo peso, rotura prematura das membranas amnióticas, restrição de crescimento intraútero, paralisia cerebral ou retardo mental na infância, além do óbito perinatal.<sup>(3,15-17)</sup>

A infecção do trato urinário aumenta a concentração sanguínea de fosfolipase A, podendo ocorrer transformação de PGE<sub>2</sub> em PGE<sub>2</sub><sub>ir</sub>, substância capaz de estimular as fibras musculares do útero, induzindo o início das contrações.<sup>(14)</sup> Atividades contráteis uterinas, mesmo em baixos níveis, podem reduzir as trocas placentárias levando à diminuição na taxa de crescimento ou trabalho de parto pré-termo.<sup>(3)</sup>

É observado aumento da incidência de trabalho de parto pré-termo em gestantes com anticorpos urinários elevados tanto para antígenos contra *E. coli* como para antígenos do *Streptococcus* do grupo B. O início do trabalho de parto pode ser explicado por uma resposta inflamatória local, secundária às infecções genitourinárias. Outra forma por meio do qual o trabalho de parto pode ser desencadeado é a colonização do fluido amniótico por bactérias originárias do foco infeccioso urinário. Essas bactérias produzem fosfolipasas A e C, que atuam sobre os precursores das prostaglandinas E2 e F2α, conseqüentemente, deflagrando o trabalho de parto.<sup>(3)</sup>

A infecção do trato urinário é fator de risco para ocorrência de amniorrexe prematura. A estimulação bacteriana da biossíntese de prostaglandinas diretamente através da vida fosfolipase A2 e C ou, indiretamente, através de substâncias como a interleucina 1, fator de necrose tumoral ou fator ativador plaquetário (todas detectáveis no líquido amniótico infectado), podem explicar a associação entre amniorrexe prematura e infecção genital e urinária.<sup>(18)</sup>

### Multirresistência microbiana e orientação terapêutica

Os agentes etiológicos mais frequentemente envolvidos com ITU adquirida na comunidade, em ordem de frequência, são: a *Escherichia coli*, o *Staphylococcus saprophyticus*, espécies de *Proteus*, *Klebsiella* e *Enterococcus faecalis*. A *E. coli*, sozinha, responsabiliza-se por 70% a 85% das infecções do trato urinário adquiridas na comunidade e por 50% a 60% em pacientes idosos admitidos em instituições hospitalares.<sup>(12)</sup>

Quando a ITU é adquirida no ambiente hospitalar em pacientes internados, os agentes etiológicos são bastante diversificados, predominando as enterobactérias, com redução na frequência de *E. coli* (embora ainda permaneça habitualmente como a primeira causa), e um crescimento de *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Enterococcus faecalis* e de fungos, com destaque para *Candida spp.*<sup>(13,19)</sup>

A colonização do trato urinário é causada principalmente por micro-organismos da própria microbiota. No entanto, a crescente incidência de micro-organismo multirresistente, incluindo *Escherichia coli* que é principal agente das ITUs, tem dificultado o tratamento destas pacientes. Dentre os vários mecanismos de resistência observados, destaca-se a produção de enzimas com a capacidade de inativação dos antimicrobianos da classe beta-lactâmicos (beta-lactamases), como beta-lactamases de espectro estendido (ESBL), beta-lactamase do tipo AmpC e carbapenemases.

Estes micro-organismos têm a capacidade de hidrolisar o anel beta-lactâmico de penicilinas, cefalosporinas e monobactâmico, como também cefalosporinas de terceira geração, cefamicina, penicilinas associadas a inibidores e carbapenêmicos, reduzindo significativamente a opção terapêutica e, conseqüentemente, o sucesso no prognóstico.

Um ensaio clínico realizado por Costelloe *et al.*<sup>(20)</sup> encontrou 33%, 24% e 10% de resistência ao tratamento com trimetoprim, amoxicilina e ciprofloxacino respectivamente. Também evidenciou que a prescrição prévia de antibiótico até 12 meses estava associada à resistência urinária isolada ao trimetoprim.

Segundo Eppes *et al.*, o tratamento das ESBL mais amplamente aceito é com carbapenêmicos, administrados



unicamente por via endovenosa. Entretanto, necessita de internação hospitalar, o que poderia predispor a outros tipos de infecção.<sup>(21)</sup> Em estudos menores, o uso de nitrofurantoína e fosfomicina tem dado bons resultados no tratamento de cistite com espécies de ESBL, apesar da preocupação com rápida evolução para resistência.

A fosfomicina surgiu como agente com altos índices (86-100%) de susceptibilidade para ESBL *E. coli*.<sup>22-24</sup> Um estudo indicou sucesso microbiológico e clínico no tratamento de cistite causada por ESBL *E. coli* com uso de fosfomicina, de 94 e 78%, respectivamente.<sup>(25)</sup> O estudo para uso de nitrofurantoína indicou taxas menores de sucesso, com 69 e 68%, respectivamente, mas apresenta ser mais propenso à resistência das espécies isoladas de ESBL.<sup>(26)</sup>

Um estudo de cinco anos, conduzido por Rizvi *et al.*<sup>(27)</sup>, evidenciou que 47% das espécies de *E. coli* eram produtoras de ESBL; 10% dos isolados de enterobacteriaceae eram produtoras de Amp C. Entretanto, nenhuma das espécies eram produtoras de metallo- $\beta$ -lactamases; 87% das *Staphylococcus aureus* (MRSA) isoladas eram resistentes à oxacilina, sendo que todas essas bactérias resistentes também o eram a outros antimicrobianos  $\beta$ -lactâmicos, incluindo cefalosporinas e carbapenêmicos. Foi encontrada sensibilidade de 40% das *Enterobacteriaceae*, 36,8% das *S. aureus* e 33,7% das *Staphylococcus Coagulase-Negativas* (CONS), ao uso da nitrofurantoína, apesar do risco de hemólise de deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) nos neonatos.<sup>(27)</sup>

Foram encontrados bacilos cocos gram negativos e positivos com alta resistência ao grupo dos antimicrobianos  $\beta$ -lactâmicos.<sup>(27)</sup> Existem dados similares nos patógenos urinários<sup>(28)</sup>, junto da presença de ESBL em metade das *E. coli* e, aproximadamente, 37% das *Klebsiella*. Em estudo da PGI Chandigarh, os achados de ESBL foram semelhantes.<sup>(29)</sup> Entre os cocos gram positivos, em torno de 33% dos *S. aureus* e CONS multirresistentes.<sup>(30)</sup> Outros estudos evidenciaram alta resistência para fluorquinolonas, mesmo algumas novas, como ofloxacina e pefloxacina.<sup>(28)</sup> A pivmecillinam apresenta atividade elevada e específica contra espécies gram-negativas, especialmente a *E. coli*.<sup>(31)</sup>

Em estudo conduzido por Ritu *et al.*<sup>(32)</sup> foram encontrados elevados níveis de resistência a antibióticos de primeira linha, como o ascotrimaxozole, corroborando com outros estudos.<sup>(33-35)</sup>

Os resultados de Sibi *et al.*<sup>(36)</sup> evidenciam alta resistência às penicilinas (grupo dos beta-lactâmicos) nas cepas urinárias isoladas, além de resistência dos macrolídeos e glicosídeos, com resultados semelhantes a outros estudos.<sup>(28,37)</sup> Os isolados tiveram sensibilidade de 27,2% à gentamicina, 45% ao trimetoprim, 73,3% ao ciprofloxacina e 63,9% ao ácido nalidixico.<sup>(38)</sup>

Segundo Hilbert, o tratamento de primeira linha para cistite é 100mg de nitrofurantoína por dia por 5 dias ou 160-800mg de trimetoprim-sulfametoxalaze (SXT) por dia por 3 dias. A nitrofurantoína deve ser evitada em suspeita de pielonefrite e o SXT em paciente tratado previamente com o mesmo medicamento nos últimos 3 meses. Há opção de usar pivmecillinam 400mg por dia por 3-7 dias, fosfomicina dose única de 3g, mas alguns estudos sugerem ser menos efetiva do que a nitrofurantoína e o SXT.

Apesar de resistência endêmica de amoxicilina e ampicilina, tratamentos de 3-7 dias com inibidor  $\beta$ -lactamase combinado com amoxicilina e ácido clavulânico, bem como cefalosporinas, podem ser usadas; mas apresentam menor eficácia e mais efeitos adversos que a terapia de primeira linha.

As fluorquinolonas são altamente efetivas em terapias de 3 dias, com resistência e baixos efeitos colaterais, mas são recomendadas como segunda linha por serem muito úteis em casos mais graves e para evitar crescimento da resistência microbiana. A pielonefrite é uma condição grave que requer internação para uso de ceftriaxona 400mg ou dose 24h (7mg/kg) de aminoglicosídeo acrescido de ciprofloxacina oral.<sup>(40)</sup>

De acordo com Moyo *et al.*<sup>(41)</sup>, o tratamento com cotrimoxazole apresentou altos índices de resistência, corroborando com outros estudos.<sup>(33,42,43)</sup> Foram encontrados baixos níveis de resistência contra nitrofurantoína e, considerando a atividade *in vitro* e disponibilidade como administração oral, deve ser considerada como droga de escolha para ITU multirresistente.<sup>(41)</sup>

O estudo de West aponta para tratamento profilático em ITU recorrente, lançando mão da nitrofurantoína 50 a 100mg e trimetoprim 100mg como segunda escolha. A terceira linha de escolha é a cefalexina 125 e 250mg. Se ITUs posteriores forem comprovadas, antibioticoste-



rapia de 6 meses deve ser prescrita, com nitrofurantína como primeira droga de escolha. Entretanto, o uso deste medicamento por mais de 12 meses está associado com pequeno risco de fibrose pulmonar, geralmente em pacientes com insuficiência renal.<sup>(44)</sup>

Segundo Matuszkiewicz-Rowinska<sup>(45)</sup>, muitos autores têm sugerido o uso de nitrofurantoína<sup>(27,45,46)</sup> no tratamento de bacteriúria assintomática devido a sua atividade contra cerca de 90% de cepas de *E. coli* de amostras urinárias, incluindo 89% de produtoras de ESBL.<sup>(45-47)</sup> Uma análise retrospectiva de 2003 a 2007 indicou 95,6% de sensibilidade das culturas de *E. coli* pelo uso de nitrofurantoína, com resistência média de 2,3%, dados muito baixo do trimetoprim com 29%, ciprofloxacino 24,2% e levofloxacino 24%.<sup>(46)</sup> O uso de fosfamicina em dose única de 3g também teve baixa resistência de *E. coli*, mas carece de dados do uso em vigência da gravidez.<sup>(48)</sup> No caso de ITU não recorrente em mulheres, uma baixa dose antimicrobiana pode ser usada, por exemplo, nitrofurantoína 50-100mg ou cefalexina 250-500mg.<sup>(49-50)</sup>

O estudo de Tazebew *et al.* evidenciou em agentes gram-negativos isolados 82,6% resistentes à ampicilina, 78,3% à amoxicilina e 69,6% à tetraciclina. A resistência contra STX, cloranfenicol, ácido nalidíxico, amoxicilina-ácido clavulânico, ciprofloxacina, gentamicina, norfloxacina e kanamicina variaram entre 21,7 e 56,2%. Entretanto, as bactérias gram-negativas apresentaram menor resistência à nitrofurantoína, com 13%. *E. coli* foi resistente 56,8% à trimetoprim-STX, 68,8% à tetraciclina e 81,7% à ampicilina, sendo que a nitrofurantoína teve sensibilidade de 93,7% para *E. coli* e 100% contra *P. aeruginosa*, também totalmente sensível ao uso de ciprofloxacina. Os agentes gram-negativos isolados apresentaram resistência de 50-75% para tetraciclina, trimetoprim-STX, amoxicilina e penicilina-G. Apresentaram sensibilidade de 83,3% para a gentamicina e nitrofurantoína e 100% para amoxicilina-ácido clavulânico.

Todos isolados CONS foram sensíveis à amoxicilina-ácido clavulânico e o *S. aureus* mostrou-se resistente à maioria dos medicamentos, mas sensível ao ciprofloxacino, kanamicina e amoxicilina-ácido clavulânico em 100%.<sup>(51)</sup>

Em estudos prévios, a *Klebsiella* apresentou com resistência de 35%, *Proteus mirabilis* com 33,1% e *E. coli* com

21,7%. Sendo a resistência de trimetoprim-STX em média 46,9%, a cefalotina com 46,7%, o ácido nalidíxico 27,6%, a nitrofurantoína 22,3%, a cefalotina com 46,7%, o ácido nalidíxico 27,6%, a nitrofurantoína 22,3%, a cefoxitina 14,9%, o ciprofloxacino 13,1%, a gentamicina 12,2% e a ceftriaxona 3,1%.<sup>(53)</sup> Outro estudo mostrou bactérias gram-negativas resistentes à amoxicilina em 74,6%, trimetoprim-STX 41,8%, norfloxacino e ciprofloxacino 13,4%, cetazidima 6% e gentamicina 1,5%. Entre as gram-positivas, houve resistência à ampicilina de 72,7%, ciprofloxacino 36,4%, oxacilina 27,3%, vancomicina, linezolida e trimetoprim-STX 18,2%.<sup>(52,54)</sup>

Na pesquisa de Amadeu *et al.*, todas as cepas foram 100% sensíveis à ampicilina, ceftriaxona, norfloxacina, ciprofloxacina e trimetoprim-STX e não apresentaram resistência a estes medicamentos estudados.<sup>(55)</sup> Segundo Linhares *et al.*, a resistência à clindamicina foi de 77,7%, ampicilina, cefalotina e penicilina 44,4%, eritomicina 33,3% e cloranfenicol 11,1%.<sup>(56)</sup>

Segundo Schenkel, a sensibilidade de *E. coli* à ampicilina e trimetoprim-STX assemelha-se ao descrito na literatura, como menos ativos.<sup>(57-58)</sup> Entretanto, as restrições no uso destes medicamentos têm melhorado sua sensibilidade, indo de 45 para 64% para ampicilina e 59 para 75% para trimetoprim-STX. O artigo atenta para o uso da cefuroxima e nitrofurantoína em ITU não-complicada e cefalosporinas de 2ª geração em ITU complicada ou não, ao invés da ampicilina, cefalosporinas de 1ª geração e trimetoprim-STX.<sup>(57)</sup>

Uma pesquisa conduzida por Alemu *et al.* evidenciou que todas as cepas gram-negativas foram sensíveis ao cloranfenicol, seguido pela ceftriaxona e ciprofloxacina com 96,3%, norfloxacina e gentamicina com 92,6%, amoxicilina-ácido clavulânico 59,3%, cotrimoxazole 51,9% e tetraciclina 40,7%. Ainda encontrou-se resistência de 100% para ampicilina e amoxicilina. A *E. coli* foi sensível em 100% à ceftriaxona, cloranfenicol, ciprofloxacina e norfloxacina, e 94% à gentamicina.

Nessa mesma pesquisa, as cepas-gram-positivas apresentaram 92,3% de sensibilidade à gentamicina e amoxicilina-ácido clavulânico, seguida em 84,6% pela ceftriaxona. As cepas CONS tiveram resistência de 88,9% à ampicilina, 77,9% a cotrimoxazole e tetraciclina, e 66,7% à amoxicilina e cloranfenicol. Já a amoxicilina-ácido clavulânico e a



gentamicina tiveram sensibilidade de 88,9% para essas cepas. O estudo conclui por resistência múltipla para ampicilina, amoxicilina, tetraciclina e co-triazazole.<sup>(60)</sup>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

As ITUs multirresistentes na gravidez têm se tornado uma ameaça crescente pela rápida transferência dos mecanismos de resistências entre as várias espécies de bactérias, especialmente a *E. coli*. Além dos desafios no diagnóstico laboratorial, seleção de antibióticos e seguimento clínico.

A verdadeira prevalência de ITU em gestantes por bactérias multirresistentes é desconhecida, provavelmente em parte devido à falta de reconhecimento e dificuldade diagnóstica pelos laboratórios. As ITUs por bacterias produtoras de ESBL variam entre 1% e 40%.

O tratamento destas ITUs multirresistentes em gestantes é difícil e controverso. O tratamento mais aceito para os casos mais graves (pielonefrite ou bacteremia) é com carbapenêmicos, que só podem ser administrados por via intravenosa, geralmente por um período de 14 dias. A nitrofurantóina e a fosfomicina têm sido utilizadas para tratar a cistite com patógenos produtores de ESBL com sucesso. Acredita-se que seja seguro durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez.

A prevalência de bacteriúria assintomática varia entre 2 e 13%. E se não tratada, aumenta em 30% a 40% as chances da gestante evoluir para uma pielonefrite sintomática no final da gravidez. A nitrofurantóina é a primeira escolha para o seu tratamento.

A orientação para o tratamento da ITU recorrente na gravidez é a nitrofurantóina 100 mg/dia durante seis meses.

## REFERÊNCIAS

- Oteo J, Pérez-Vázquez M, Campos J. Extended-spectrum [beta]-lactamase producing *Escherichia coli*: changing epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis*. 2010;23(4):320-6.
- Marinelli CM, Rodrigues AO, Aragão AJ, Predeus AAV, Barbosa CP, Wroclawski ER. Infecção do trato urinário na gestação. *Femina*. 2002;30(5):299-303.
- Duarte G, Marcolin AC, Figueiró-Filho EA, Cunha SP. Infecções urinárias. In: Corrêa MD, Melo VH, Aguiar RAP, Correa Jr. MD, organizadores. *Noções práticas de obstetrícia*. 13a ed. Belo Horizonte: Cooperativa Editora e Cultura Médica; 2004. p. 793-800.
- McCormick TARG, Kearney PM. Urinary tract infection in pregnancy. *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2008;10:156-162.
- Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. 2007. *Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings*. Disponível: <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/isolation2007.pdf>.
- Haider G, Zehra N, Munir AA, Haider A. Risk factors of urinary tract infection in pregnancy. *J Pak Med Assoc*. 2010;60(3):213-6.
- Marinelli CM, Stockler SHM, Pinto MA, Barbosa CP, Wroclawski ER. Alterações anátomo-funcionais do trato urinário durante a gestação. *Femina*. 2002;30(1):33-7.
- Rajaratnam A, Baby NM, Kuruvilla TS, Machado S. Diagnosis of Asymptomatic Bacteriuria and Associated Risk Factors Among Pregnant Women in Mangalore, Karnataka, India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2014;8(9):23-5.
- CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standards – Tenth Edition, USA*, 2015.
- Delzell JE, Lefevre ML. Urinary tract infections during pregnancy. *Am Family Physician*. 2000;61(3):713-21.
- Rahn DD. Urinary tract infections: contemporary management. *Urol Nurs*. 2008;28(5):333-41.
- Peleg AY, Hooper DC. Hospital-Acquired Infections Due to Gram-Negative Bacteria. *N Engl J Med*. 2010;362(19):1804-13.
- Ksycski MF, Namias N. Nosocomial urinary tract infection. *Surg Clin North Am*. 2009;89(2):475-81.
- Fircanis S, McKay M. Recognition and management of extended spectrum beta lactamase producing organisms (ESBL). *Med Health R I*; 2010;93(5):161-2.
- Eppes C, Clark S. Extended-spectrum b-lactamase infections during pregnancy: a growing threat. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2015;213(5):650-2.
- Rizvi M, Khan F, Shukla I, Malik AS. Rising prevalence of antimicrobial resistance in urinary tract infections during pregnancy: Necessity for exploring newer treatment options. *J Lab Physicians* 2011;3(2):98-103.
- Sibi G, Pinki K, Kabungulundabungi N. Antibiotic sensitivity pattern from pregnant women with urinary tract infection in Bangalore, India. *Asian Pac J Trop Med*. 2014;7(1):116-20.
- Hilbert DW. Antibiotic Resistance in Urinary Tract Infections: Current Issues and Future Solutions, *Urinary Tract Infections*, Dr. Peter Tenke (Ed.), ISBN: 978-953-307-757-4, InTech. 2011:194-206.
- Moyo SJ, Aboud S, Kasubi M, Maselle SY. Bacterial isolates and drug susceptibility patterns of urinary tract infection among pregnant women at Muhimbili National Hospital in Tanzania. *Tanzania Journal of Health Research*. 2010;12(4):236-40.
- West NID, Moore KH. Urinary tract infection in gynaecology and obstetrics. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine*. 2014;24(11):321-25.
- Matuszkiewicz-Rowińska J, Małyszko J, Wieliczko M. Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems. *Arch Med Sci* 2015;11(1):67-77.
- Tazebew D, Getenet B, Selabat M, Wondewosen T. Urinary bacterial profile and antibiotic susceptibility pattern among pregnant women in north west ethiopia. *Ethiop J Health Sci*. 2012;22(2):121-8.
- Rosal CJG, Silva CA, Bezerra DS, Vasconcelos GM, Passos XS, Monini JBM. Infecção Urinária em Gestantes e a Suscetibilidade aos Antimicrobianos. *NewsLab*. 2014;123:96-102.
- Schenkel DF, Dallé J, Antonello VS. Prevalência de uropatógenos e sensibilidade antimicrobiana em uroculturas de gestantes do Sul do Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2014;36(3):102-6.

25. Alemu A, Moges F, Shiferaw Y, Tafess K, Kassu A, Anagaw B et al. Bacterial profile and drug susceptibility pattern of urinary tract infection in pregnant women at University of Gondar Teaching Hospital, Northwest Ethiopia. *BMC Research Notes* 2012;5:197.
26. Tasbakan MI, Pullukcu H, Sipahi OR, Yamazahn T, Ulusoy S. Nitrofurantoin in the treatment of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* related lower urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents* 2012;40:554-6.
27. Rizvi M, Khan F, Shukla I, Malik A, S. Rising prevalence of antimicrobial resistance in urinary tract infections during pregnancy: necessity for exploring newer treatment options. *J Lab Physicians* 2011;3:98-103.
28. Pais P, Khurana R, George J. Urinary tract infections: a retrospective survey of causative organisms and antibiotics prescribed in a tertiary care setting. *Indian J Pharmacol* 2002;34:278-80.
29. Taneja N, Rao P, Arora J, Dogra A. Occurrence of ESBL Amp-C- $\beta$ -lactamases and susceptibility to newer antimicrobial agents in complicated UTI. *Indian J Med Res* 2008;127:85-8.
30. Khan F, Shukla I, Rizvi M. The role of non- $\beta$ -lactam antimicrobials and screening for vancomycin resistance in methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Malays J Microbiol* 2011;7.
31. Graninger W. Pivmecillinam-therapy of choice for lower urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents* 2003;22 Suppl 2:73-8.
32. Srivastava R, Singh BN, Begum R, Yadav R. Bacteriological study of urinary tract infection in antenatal care patients. *Int J Med Res Health Sci*. 2014;3(2):309-313.
33. Gupta K, Hooten TM, Stamm We. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community acquired urinary tract infections. *Annals of Internal medicine*. 2001;135,41-50.
34. Arredondon Garcia JL, Soriano Becerril D, Solorzano Santos F, Arbo Sosa A, Coria Jimenez R, Arzate Barbosa P. Resistance of Uropathogenic bacteria to first line antibiotics: a multi-center analysis. *Current Therapeutic Research*. 2007;5,350-53.
35. Arredondon Garcia JL, Aabile Cuevas CF. High resistance prevalence towards ampicillin, co-trimoxazole and ciprofloxacin, among uropathogenic *Escherichia coli* isolates. *Journal of infection in Developing countries*. 2008;5, 350-53.
36. Sibi G, Pinki K, Kabungulundabungi N. Antibiotic sensitivity pattern from pregnant women with urinary tract infection in Bangalore, India. *Asian Pac J Trop Med*. 2014; (Suppl 1):S116-120.
37. Sabharwal ER. Antibiotic susceptibility patterns of uropathogens in obstetric patients. *N Am J Med Sci* 2012;4: 316319.
38. Sibi G, Devi Ap, Fouzia K, Patil BR. Prevalence, microbiologic profile of urinary tract infection and its treatment with trimethoprim in diabetic patients. *Res J Microbiol* 2011;6(6): 543-551.
39. Hilbert DW. Antibiotic Resistance in Urinary Tract Infections: Current Issues and Future Solutions, *Urinary Tract Infections*, Dr. Peter Tenke (Ed.) ISBN: 978-953-307-757-4, InTech, 2011.
40. Gupta, K., T. M. Hooton, K. G. Naber, B. Wullt, R. Colgan, L. G. Millerm G. J. Moran, L. E. Nicole, R. Raz, A. J. Schaeffer & D. E. Soper, (2011) International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 52: e103-120.
41. Moyo Sj, Aboud S, Kasubi M, Maselle SY. Bacterial isolates and drug susceptibility patterns of urinary tract infection among pregnant women at Muhimbili National Hospital in Tanzania. *Tanzania Journal of Health Research*. Volume 12, Number 4, October 2010.
42. Arredondon-García, J. L., Soriano-Becerril, D., Solórzano-Santos., Arbo-Sosa, A., Coria Jiménez, R. & Arzate-Barbosa, P. (2007) Resistance of uropathogenic bacteria to first-line antibiotics in Mexico City: a multicenter susceptibility analysis. *Current Therapeutic Research* 68, 120-126.
43. Arredondon-García, J.L. & Amábile-Cuevas, C. F. (2008) High resistance prevalence towards ampicillin, co-trimoxazole and ciprofloxacin, among uropathogenic *Escherichia coli* isolates in Mexico City. *Journal of Infection in Developing Countries* 5,350-353.
44. West N ID T, Moore K H. Urinary tract infection in gynaecology and obstetrics. *OBSTETRICS, GYNAECOLOGY AND REPRODUCTIVE MEDICINE* 24:11. 2014.
45. Matuszkiewicz-Rowinsaka J, Malyszko M. Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems. *Arch Med Sci* 2015; 11, 1: 67-77.
46. Kashanian J, Hakimian P, Blute M Jr, et al. Nitrofurantoin: the return of na old friend in the wake of growing resistance. *BJU Int* 2008; 102: 1634-7.
47. AshaPai KB, Rekha R, Sanjeev H, et al. Nitrofurantoin: na alternative therapy for uncomplicated cystitis in the era of antimicrobial resistance. *J Clin Diagn Res* 2011; 5: 964-6.
48. Widmer ZM, Gulmezoglu AM, Mignini L, Roganti A. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrance Database Syst Rev* 2011; 7: CD000491.
49. Hooten TM. Urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *UpToDate.com*; updated 2011.
50. Harris RE, Gilstrap LC 3rd. Cystitis during pregnancy: a distinct clinical entity. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 578-80.
51. Tazabew D, Getenet B, Selabat M, Wondewosen T. Urinary bacterial profile and antibiotic susceptibility pattern among pregnant women in North West ethiopia. *Ethiop J Health Sci*. Vol. 22, No. 2 July 2012.
52. Rosal CJG, Silva Ca, Bezerra DS, Vasconcelos GM, Passos XS, Monini JBM,. Infecção Urinária em Gestantes e a Suscetibilidade aos Antimicrobianos. *NewsLab – edição* 123, pgs 96-102-2014.
53. Koch CR. Ribeiro JC, Schnor OH, Zimmermann BS, Muller FM, D'Agostin J et al. Resistência antimicrobiana dos uropatógenos em pacientes ambulatoriais, 2000-2004. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008; 41(3): 277-281.
54. POLETTO kQ, Reis C. Suscetibilidade antimicrobiana de uropatógenos em pacientes ambulatoriais na Cidade de Goiânia, GO. *Ver Soc Bras Med Trop*. 2005; 38(5): 416-420.
55. Amadeu ARORM, Sucupira JS, Jesus RMM, Rocha MLP. Infecções do Trato Urinário: análise da frequência e do perfil de sensibilidade da *Escherichia coli* como agente causador dessas infecções. *RBAC*. 2009; 41(4): 275-277.
56. Linhares JJ, Neto PGC, Vasconcelos JLM, Saraiva TV, Ribeiro AMF, Siqueira TM et al. Prevalência de colonização por *Streptococcus agalactiae* em gestantes atendidas em maternidade do Ceará, no Brasil, correlacionando com os resultados perinatais. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2011; 33(12): 395-400.
57. Schenkel DF, Dallé J, Antonello VS. Prevalência de uropatógenos e sensibilidade antimicrobiana em uroculturas de gestantes do Sul do Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2014; 36(3): 102-6.
58. Schito GC, Naber KG, Botto H, Palou J, Mazzei Gualco L, et al. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2009; 34(5): 407-13.
59. Paula LG, Krahe C, Carvalho RL, Infecção urinária e gestação. *Femina*. 2005; 33(3): 209-13.
60. Alemu A, Moges F, Shiferaw Y, Tafess K, Kassu A, Anagaw B and Agegn A. Bacterial profile and drug susceptibility pattern of urinary tract infection in pregnant women at University of Gondar Teaching Hospital, Northwest Ethiopia. *BMC Research Notes* 2012 5: 197.