

Artigo Original/Original Article

Infecções urinárias na gravidez Urinary tract infection in pregnancy

José Metello*, José Ferreira**, João Alves*, José Diogo***, Cristina Leite**, Teresa Avillez****

Departamento de Ginecologia do Hospital Garcia de Orta - Almada

ABSTRACT

Aim: Urinary tract infections (UTI) are the most common bacterial infections in pregnancy, affecting nearly 20% of pregnancies and causing about 10% of hospital admissions.

Objective: To identify and compare infectious agents and antibiogram results of all UTI in the pregnant population of a tertiary care maternity hospital. To compare UTI agents from patients in the outpatient clinic and in the hospital wards. To establish guidelines for antibiotic administration because of UTI during pregnancy.

Methods: Retrospective evaluation of all urinary cultures requested at the hospital between 2005 and 2006. Results were analysed separately for outpatients and inpatients. A total of 3487 cultures were included in the study, of which 402 had an isolated agent. *Escherichia coli* was isolated in 55.2% of outpatients vs. 60.2% of inpatients. For *Streptococcus agalactiae* the proportion was 16.7% vs. 5.5%, for *Proteus mirabilis* 9.4% vs. 6.4%, and for *Klebsiella pneumoniae* 7.7% vs. 3.8%. Antibiotic resistance for ampicillin was 53.8% vs. 62.6%; for amoxicillin-clavulamate 18% vs. 43.6%; for cotrimoxazol 15.3% vs. 19.5%; for nitrofurantoin 17.8% vs. 14.6%; for cephalotin 31.1% vs. 46.4%; and for cefuroxime 3.1% vs. 5.3%.

Conclusion: The most frequent UTI agent, in both outpatient and inpatient settings, was *E. coli*. In inpatients ampicillin, cephalotin, and amoxi-clavulanate showed high rates of resistance. This study suggests that in women admitted with complicated UTI the first treatment option should be cefuroxime.

Keywords: urinary infection; pregnancy; infectious agents; antibiogram

INTRODUÇÃO

A infecção do tracto urinário ocorre em cerca de 20% das gestações e contribui para 10% dos internamentos na gravidez¹⁻⁴. De acordo com a extensão da infecção e o correspondente quadro clínico este grupo subdivide-se em bacteriúria assintomática (5 a

10%), quando não há sintomas associados à infecção, cistite aguda (1 a 2%), se estes estão presentes, e pielonefrite aguda (1 a 2%)^{2,5-7}, quando há infecção do tracto urinário alto com envolvimento renal. A pielonefrite aguda é reconhecida como a complicação médica mais frequente da gravidez e quando complicada por sépsis representa até 12% dos internamentos de grávidas em Unidades de Cuidados Intensivos⁸.

Tipicamente a bacteriúria está presente na primeira urocultura realizada na consulta pré-natal. Nos casos em que a primeira urocultura efectuada no âmbito

* Internos do Internato Complementar de Ginecologia e Obstetrícia
** Assistentes Graduados
*** Chefe de Serviço de Patologia Clínica
**** Directora de Serviço

da vigilância da gravidez é negativa, menos de 1% virá a desenvolver cistite aguda⁸. Nos casos de bacteriúria assintomática não tratada, a probabilidade de ocorrer pielonefrite aguda durante a gestação ascende até cerca de 25%³.

Diversos estudos de análise custo-benefício demonstraram a eficácia do rastreio e tratamento da bacteriúria assintomática durante gravidez^{7,9}. O American College of Obstetrics and Gynecologists recomenda a inclusão do rastreio e tratamento de bacteriúria na primeira consulta pré-natal como forma de prevenção primária de pielonefrite durante a gravidez⁷.

Os agentes mais frequentemente associados são *E. coli* (80 a 90%), *K. pneumoniae* e o *P. mirabilis*^{2-4,5,6}. Relativamente à terapêutica, quando o antibiograma não está disponível não deverão ser utilizados fármacos com taxas de resistência acima dos 15 a 20%.

O objectivo primordial deste estudo foi estabelecer uma linha orientadora para a escolha de antibioterapia na infecção urinária da gravidez, quer em ambulatório quer em regime de internamento.

MÉTODOS

Estudo retrospectivo “cohort” de todas as uroculturas realizadas entre 2005 e 2006 no Hospital Garcia de Orta.

As colheitas foram realizadas em recipientes estéreis, após uma breve instrução à grávida sob a forma de realização de colheitas assépticas. As colheitas foram semeadas em meio de gelose sangue e em meio de MacConkey; foram consideradas positivas para um agente na presença de microrganismos com concentração igual ou superior a 10⁵/ml de urina. Foram consideradas contaminadas quando as culturas apresentavam 2 ou mais agentes bacterianos e a avaliação do exame directo sugeria contaminação por observação de células do epitélio vaginal.

Para identificação do microrganismo e para estudo de susceptibilidade aos antimicrobianos foi usado o método automatizado Vitek 1® e por vezes o método de difusão em disco de Kirby-Bauer. A interpretação dos *break-points* foi realizado de acordo com as normas da CLSI.

Foi caracterizado o fenótipo antibiótico dos diferentes microrganismo- perfil de resistência aos diferentes antibióticos testados que poderá variar entre

microrganismo da mesma espécie- testando: ampicilina, associação amoxicilina com ácido clavulâmico, cefalotina (cefalotina), cefuroxima, ceftriaxona, nitrofurantoina e cotrimoxazolol.

As uroculturas foram agrupadas em 2 grupos: grupo A- uroculturas realizadas por rotina em grávidas seguidas na consulta de Medicina Materno Fetal (MMF) do HGO; grupo B- uroculturas realizadas durante o internamento hospitalar. O grupo B foi ainda sub dividido em uroculturas nosocomiais ou não nosocomiais consoante a sua colheita foi realizada antes ou após 48 horas do internamento.

Todos os microrganismos foram listados e foi feita uma comparação directa entre os grupos, tanto no que respeita aos microrganismos identificados como ao fenótipo antibiótico. Um sub-grupo de grávidas com mais do que uma urocultura positiva foi analisado e classificado de acordo com a repetição do agente caracterizado pelo fenótipo de resistência a antibióticos.

Para testar as comparações usaram-se o Fisher exact test ou o teste Chi-quadrado, dependendo do número de amostras em cada célula e o teste de regressão logística.

RESULTADOS

Foram analisados um total de 3487 uroculturas. Das 2915 uroculturas colhidas na consulta de MMF, 299 foram positivas e das 572 colhidas durante o internamento, 103 foram positivas - 32 delas nosocomiais.

Agentes

Os agentes estão listados na tabela 1. Nas uroculturas realizadas na consulta MMF, o agente mais frequente foi *E. coli* que esteve presente em 55,2%, seguido de *Streptococcus beta hem.GpB* em 16,7%, *P. mirabilis* (9,4%) e *K. pneumoniae* (7,7%). Nas grávidas admitidas em internamento, também a *E. coli* foi o agente mais frequente (60,2%), seguido da *K pneumoniae* (13,8%), *P. mirabilis* (6,4%) e *S. beta hem. GpB* (5,5%). Outros agentes foram identificados em cerca de 11% das uroculturas do grupo A e 13,7% do grupo B. Em termos estatísticos só se verificou diferença estatisticamente significativas para o *Streptococcus beta hem.GpB* (p=0,003)

Quadro 1- Agentes encontrados nas uroculturas da consulta de rotina e do internamento

Agente	Uroculturas de rotina n(=298) (%)	Uroculturas na admissão n(=109) (%)	P (Fisher exact ou Pearson Chi-Square)
<i>Escherichia coli</i>	165 (55,4%)	66 (60,6%)	0.35 (ns)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	23 (7,7%)	15 (13,8%)	0.064 (ns)
<i>Proteus mirabilis</i>	28 (9,4%)	7 (6,4%)	0.427 (ns)
<i>Streptococcus beta hem.GpB</i>	50 (16,8%)	6 (5,5%)	0.003
<i>Enterococcus faecalis</i>	14 (4,7%)	5 (4,6%)	1.00 (ns)
Outros	32 (6,0%)	15 (9,2%)	0.269 (ns)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (0,3%)	3 (2,8%)	
<i>Citrobacter spp</i>	4 (1,3%)	1 (0,9%)	
<i>Acinetobacter spp</i>	1 (0,3%)	1 (0,9%)	
<i>Enterobacteriaceae</i>	2 (0,7%)	2 (1,8%)	
<i>Enterobacter gergoviae</i>	1 (0,3%)	0	
<i>Staphylococcus MR</i>	3 (1,0%)	0	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	1 (0,9%)	
<i>Morganella morganii</i>	0	1 (0,9%)	
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	6 (2,0%)	0	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (0,3%)	0	

No subgrupo das uroculturas nosocomiais a *E. coli* foi o agente mais frequentemente identificado (56,3%), seguido pelo grupo dos outros agentes (18,8%) e em terceiro por *K. pneumoniae* (15,6%). Nesta comparação apenas o grupo outros mostrou uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,03$)

ta e 75% nas uroculturas nosocomiais), foi crescente entre cefalosporinas de 1ª (31,1% e 66,7% nas nosocomiais) e de segunda geração (3,1% e 15,4% nas nosocomiais). A associação amoxicilina-clavulanato, nitrofurantoina e cotrimoxazolol tiveram taxas semelhantes entre os 15% e 18% na consulta. No entan-

Quadro 2- Comparação entre os agentes encontrados nas uroculturas nosocomiais com internadas não nosocomiais ns – não estatisticamente significativo

Agente	Internadas nosocomiais n (%)	Internadas não nosocomiais n (%)	P (Fisher exact ou Pearson Chi-Square)
<i>Escherichia coli</i>	49 (63%)	17 (55%)	0.442 (ns)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10 (13%)	5 (16%)	0.76 (ns)
<i>Proteus mirabilis</i>	6 (8%)	1 (3%)	0.671 (ns)
<i>Streptococcus beta hem.GpB</i>	6 (8%)	0 (0%)	0.18 (ns)
<i>Enterococcus faecalis</i>	3 (3,8%)	2 (6,5%)	0.622 (ns)
Outros	4 (5,1%)	6 (19,4%)	0.03

RESISTÊNCIA

A taxa de resistência aos antibióticos variou de acordo com o local da colheita e encontra-se expressa no quadro 3. De forma global e com exceção da nitrofurantoina, a taxa de resistência foi crescente entre os microrganismos isolados na consulta de rotina, na admissão e nos nosocomiais. A taxa de resistências foi máxima para a ampicilina (entre 53,8% na consul-

ta e 75% nas uroculturas nosocomiais), foi crescente entre cefalosporinas de 1ª (31,1% e 66,7% nas nosocomiais) e de segunda geração (3,1% e 15,4% nas nosocomiais). A associação amoxicilina-clavulanato, nitrofurantoina e cotrimoxazolol tiveram taxas semelhantes entre os 15% e 18% na consulta. No entan-

UROCULTURAS DE REPETIÇÃO

Foram várias as grávidas pertencentes a esta amostra que tiveram mais do que uma urocultura positiva ao longo da gravidez. Verificou-se que 41 grávidas tive-

Quadro 3- Resistência global dos diferentes microrganismos de acordo com o local de colheita; ns – não estatisticamente significativo

Antibiótico	Rotina	Internamento (global)	Internamento Nosocomial	P (Pearson Chi-Square)
Ampicilina	53,8%	60,6%	75%	0.08 (ns)
Amoxi-clavulanato	18,0%	35,3%	65,4%	<0.0001
Cotrimoxazol	15,30%	16,9%	27,3%	0.351 (ns)
Nitrofurantoina	17,8%	12,9%	21,4%	0.511 (ns)
Cefalotina	31,10%	46,80%	66,70%	Dados não presentes no spreadsheet
Cefuroxima	3,2%	1,5%	15,4%	0.004

Quadro 4- Resultados para uroculturas de repetição

Nº culturas positivas	Sempre o mesmo agente	Quando mesmo agente sempre mesmo antibiograma
2x (n=41)	33 (80,5%)	22 (66,7%)
3x (n=16)	12 (75,0%)	8 (57,1%)
4x (n=13)	9 (69,2%)	4 (44,4%)
5x (n=7)	4 (57,1%)	0
9x (n=1)	0 (0,0%)	

ram duas uroculturas positivas, 16 delas tiveram três, em 13 casos quatro, em 7 cinco foram positivas e um caso teve nove uroculturas positivas.

Neste grupo de mulheres avaliou-se a probabilidade de se ser sempre a mesma espécie a causar infecção e quando isso acontece a probabilidade do fenótipo antibiótico ser também o mesmos. Neste contexto foram analisadas as 77 grávidas com 2, 3, 4 ou 5 uroculturas positivas e verificou-se que a probabilidade de ser sempre a mesma espécie a colonizar a urina diminuiu de 80,5% para 57,1%, entre as grávidas com 2 e aquelas com 5 uroculturas positivas. Aplicado um teste de regressão logística, esta variação não foi estatisticamente significativa ($p = 0.79$).

Por outro lado, nas situações em que é a mesma espécie a causadora das infecções urinárias de repetição, verifica-se que o fenótipo antibiótico é o mesmo em cerca de 59% dos casos. No entanto, à medida que o nº de repetições foi subindo, a proporção de casos em que o antibiograma era o mesmo foi descendo ($p=0.016$).

DISCUSSÃO

Que saibamos este é o primeiro trabalho publicado em Portugal comparando agentes e testes de suscep-

tibilidade aos antimicrobianos (SA) de grávidas com uroculturas positivas vigiadas em ambulatório vs internamento. Neste estudo foram analisadas um total de 3487 uroculturas.

AMBULATÓRIO

Os microrganismos mais frequentes foram *E. coli* (55%), *P. mirabilis* (9,4%) e *K. pneumoniae* (7,7%). Estes dados estão de acordo com o estudo que Kahlmeter e outros conduziram⁷ que incluiu Portugal como um dos países participantes e onde *P. mirabilis* aparece em Portugal mais frequentemente do que em países do norte da Europa. Quanto ao padrão de resistência aos antimicrobianos, observou-se uma elevada taxa de resistência à ampicilina (54%) mas também à cefalosporina de 1ª geração avaliada (30%) e uma moderada taxa de resistência a Amoxi-clavulanato (18%), Cotrimoxazol (15,3%) e Nitrofurantoina (17,8%). Esta taxa de resistência é semelhante à descrita no estudo de Kahlmeter¹⁰.

Internamento

Das 103 uroculturas positivas em internamento, cerca de 1/3 eram nosocomiais. Os agentes identificados nas

grávidas internadas foram semelhantes aos registados nas seguidas em ambulatório, sendo estatisticamente diferente apenas para o *Streptococcus* grupo B (passa de 17% para 5%). Comparativamente com os agentes identificados em ambulatório, verificaram-se taxas de resistência mais elevadas a todos os antibióticos testados, com excepção da nitrofurantoina, tendência que agrava considerando as infecções nosocomiais. Contudo, somente para a amoxicilina-ácido clavulânico (35,3% de resistências no global das uroculturas de internamento) e cefuroxima a diferença foi estatisticamente significativa (1,5% de resistências no global das uroculturas de internamento). Dos antibióticos testados só a cefuroxima mostrou taxas de resistência inferiores a 10%.

Duas razões inter-relacionadas poderão contribuir para explicar o achado da diferença na taxa de resistências verificada. Por um lado o fenótipo dos agentes nosocomiais poderá de facto ser diferente dos agentes de ambulatório. Por outro, o facto de algumas grávidas no dia do internamento serem medicadas empiricamente com amoxicilina, e por vezes com amoxicilina-clavulanato, poderá conduzir a que os agentes sensíveis sejam depurados pelo tratamento e apenas os resistentes sejam artificialmente seleccionados. Por exemplo esta explicação será plausível para justificar a taxa reduzida de *Streptococcus* beta hem.GpB nas infecções nosocomiais.

Respondendo à questão inicial do nosso objectivo e dadas as suas elevadas taxas de resistência, tanto ampicilina com cefalosporinas de 1ª geração nos parecem más escolhas na abordagem inicial em casos de suspeita de cistite. No caso de infecção do tracto urinário baixo não complicada e de acordo com estes resultados quer a associação amoxicilina-clavulanato, nitrofurantoina ou cotrimoxazolazol parecem adequadas. No caso de infecção complicada- pielonefrite, sépsis com ponto de partida urinário- será mais seguro optar por uma cefalosporina de 2ª ou 3ª geração. Recordar apenas que a nitrofurantoina deverá ser evitada próximo do parto por risco, ainda que raro, de anemia hemolítica no recém nascido, mesmo que não tenham défice da enzima desidrogenase da glicose 6 fosfato^{11,12}. Por outro lado o cotrimoxazolazol, deverá ser evitado no 1º trimestre por ser um antagonista do folato e perto do parto por poder estar associado a anemia fetal e a kerneticus.

Existem no entanto outras alternativas não englobadas neste estudo como a gentamicina. Um estudo recente⁷ mostrou que a percentagem de *E.coli* da comunidade resistente a este antibiótico é mínima, sendo ainda hoje um excelente antibiótico para septicemia primária causada por ITU do mesmo modo que há 30 anos, sendo aconselhado por vários autores, no início do tratamento da pielonefrite^{13,14}.

Infecções recorrentes

Encontramos 78 mulheres com uroculturas repetidamente positivas. Apesar de ser frequente a repetição do microrganismo infeccioso nestes casos, observou-se que quanto maior o número de uroculturas positivas que uma grávida teve durante o período de estudo maior a probabilidade de se encontrarem agentes diferentes.

Quanto a TSA, verificou-se que mesmo nos casos em que o microrganismo se repete, o seu fenótipo de susceptibilidade aos antimicrobianos tende a modificar-se.

A literatura é parca em estudos sobre recorrência de infecções urinárias em mulheres grávidas tornando difícil a comparação destes resultados, no entanto dois estudos semelhantes mostraram dados comparáveis^{9,14,15}. Duas explicações podem ajudar a explicar este facto, por um lado a grávida pode ter-se infectado com uma estirpe diferente da mesma espécie ou por outro, o uso prévio de antibióticos condicionou a selecção de uma série de microrganismos resistentes ao antibiótico utilizado previamente.

Uma questão inicial que se levantou foi “Na presença de uma grávida com sintomatologia de cistite de repetição devo ou não basear-me na urocultura anterior para escolher a medicação?”. A esta questão respondemos, referindo que se se trata de uma segunda infecção apesar de uma probabilidade grande de se repetir o microrganismo, em mais de 30% dos casos o fenótipo de susceptibilidade aos antimicrobianos irá ser diferente. Por outro lado se se tratar de uma grávida com infecções de repetição nessa gravidez a probabilidade do agente ser diferente é muito mais alta e maior a a probabilidade do fenótipo de susceptibilidade aos antimicrobianos se ter modificado. Na nossa opinião se o antibiótico inicial escolhido tiver sido a amoxicilina, o amoxicilina-clavulanato ou uma

cefalosporina de 1ª geração será importante considerar um fármaco como o cefuroxima, sobretudo nos casos de risco acrescido para pielonefrite (infecções urinárias de repetição, litíase renal, pielonefrite prévia na gravidez em questão).

Comentários

As conclusões deste trabalho poderão não ser extrapoláveis para as grávidas vigiadas num ambiente extra-hospitalar. Neste trabalho não foram considerados factores de risco inerentes à própria grávida. Será importante considerar que as grávidas seguidas em consulta hospitalar apresentam geralmente critérios de gravidez de risco clínico acrescido e que nesta população a frequência de factores de risco de infecções urinárias de repetição ou complicadas poderá ser maior do que na população de grávidas em geral. Por outro lado o simples facto de terem consulta no hospital utilizarem as suas instalações e serem observados por médicos e enfermeiros que circulam no hospital poderá modificar quer o risco de infecção quer o tipo de microrganismo envolvidos.

A importância de conhecer os agentes mais frequentes e a sua susceptibilidade aos antimicrobianos permite estabelecer uma hierarquia nos antibióticos a utilizar, quer na presença de uma simples cistite, quer na de uma sépsis com provável ponto de partida urinário. Tendo em conta a frequência e gravidade que pode estar subjacente às infecções urinárias, será importante realizar estudos frequentes em diversos hospitais e centros de atendimento ambulatorio de forma a definir noutras regiões se as características aqui encontradas se repetem ou não.

BIBLIOGRAFIA

1. Stenqvist, K, Sandberg, T, Lidin-Janson, G, et al. Virulence factors of *Escherichia coli* in urinary isolates from pregnant women. *J Infect Dis* 1987; 156:870.
2. Naeye, RL. Causes of the excessive rates of perinatal mortality and prematurity in pregnancies complicated by maternal urinary-tract infections. *N Engl J Med* 1979; 300:819.
3. Millar, LK, Cox, SM. Urinary tract infections complicating pregnancy. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11:13.
4. Patterson, TF, Andriole, VT. Detection, significance, and therapy of bacteriuria in pregnancy. Update in the managed health care era. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11:593.
5. Delzell, JE Jr, Lefevre, ML. Urinary tract infections during pregnancy. *Am Fam Physician* 2000; 61:713.
6. Hooton TM, Scholes D, Stapleton AE, Roberts PL, Winter C, Gupta K, et al. A prospective study of asymptomatic bacteriuria in sexually active young women. *N Engl J Med* 2000;343:992-7.
7. ACOG Practice Bulletin. Number 91. March 2008. Treatment of urinary tract infections in nonpregnant women. ACOG.
8. Stamm, WE, McKevitt, M, Roberts, PL, White, NJ. Natural history of recurrent urinary tract infections in women. *Rev Infect Dis* 1991; 13:77.
9. Lenke, RR, VanDorsten, JP, Schiffrin, BS. Pyelonephritis in pregnancy: a prospective randomized trial to prevent recurrent disease evaluating suppressive therapy with nitrofurantoin and close surveillance. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146:953.
10. Kahtmater, G, An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO-SENS Project. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2003; 51:69-71
11. Gait JE. Hemolytic reactions to nitrofurantoin in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: theory and practice. *DICP Ann Pharmacother* 1990;24:12103.
12. Bruel H, Guillemant V, Saladin-Thiron C, Chabrolle JP, Lahary A, Poinsot J. Hemolytic anemia in a newborn after maternal treatment with nitrofurantoin at the end of pregnancy. *Arch Pediatr* 2000;7:7457.
13. Sheffield, J, Cunningham, F. Urinary tract infections in women. *Obstetrics & Gynaecology*. 2005;106: 1085-1092.
14. Schnarr, J, Smaill, F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. *European Journal of Clinical Investigation*. Review article. 2008; 38: 50-57.
15. Kraft, JK, Stamey, TA. The natural history of symptomatic recurrent bacteriuria in women. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56:55.
16. American College of Obstetricians and Gynecologists. Antimicrobial therapy for obstetric patients. ACOG educational bulletin 245. 1998; Washington, DC.