

# Avaliação das Infecções do Trato Urinário e a Resistência Antimicrobiana numa Unidade de Reabilitação de Lesionados Medulares

## *Assessment of Urinary Tract Infections and Antimicrobial Resistance in a Spinal Cord Injury Rehabilitation Unit*

Pedro Caetano<sup>(1)</sup> | Inês Campos<sup>(1)</sup> | José Vilaça<sup>(1)</sup> | Paulo Margalho<sup>(1)</sup> | Jorge Laíns<sup>(1)</sup>

### Resumo

**Introdução:** O objetivo do estudo foi identificar e caracterizar o espectro bacteriano e a sua suscetibilidade a antibióticos na urina de doentes com bexiga neurogênica hospitalizados numa Unidade de Reabilitação de Lesionados Medulares. Determinar a presença de infeção segundo o regime vesical e a lesão medular enquadrada na classificação “*International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury*” (ISNCSCI).

**Material e Métodos:** Analisaram-se retrospectivamente 79 pacientes hospitalizados numa Unidade de Lesionados Medulares entre 1/09/2014 e 1/09/2015. Foram realizadas 158 colheitas de urina e enviadas para exame bacteriológico. As colheitas de urina foram requisitadas apenas nos casos de suspeita clínica de infeção do trato urinário (ITU). As variáveis analisadas foram: sexo, idade, classificação da lesão medular de acordo com ISNCSCI, antibioterapia utilizada, microrganismos isolados na urocultura, regime vesical na altura da infeção e o perfil resistência aos antibióticos.

**Resultados:** Dos doentes, 75,9% apresentaram pelo menos uma ITU, sendo mais frequente nos doentes a utilizar técnicas de algaliação urinária. Os doentes em algaliação contínua apresentaram um número superior de ITU em relação a pacientes em algaliação intermitente. As bactérias mais frequentemente isoladas foram a *Klebsiella pneumoniae* (43%) e a *Escherichia coli* (22,8%). Das

bactérias isoladas, 71,5% eram multirresistentes. As maiores taxas de incidência de infeções multirresistentes (82%) foram verificadas em doentes que se encontravam em regime de algaliação contínua ( $p < 0,05$ ).

**Conclusão:** A *Klebsiella pneumoniae* foi a bactéria responsável pelo maior número de ITU's. Os resultados deste estudo estão de acordo com a literatura que descreve resistências crescentes aos antimicrobianos e aumento de infeções multirresistentes na população com lesão medular. A algaliação intermitente é preferível à algaliação contínua, visto que a maioria das ITU's foi encontrada em pacientes com algaliação contínua. Pacientes AIS D e em micção espontânea apresentaram baixa incidência de ITU's. Este estudo permite-nos refletir sobre a problemática do aumento exponencial da resistência aos antimicrobianos e necessidade de desenvolver outras estratégias para a prevenção de ITU's.

**Palavras-chave:** Farmacorresistência Bacteriana Múltipla; Infecções Urinárias; Lesões Medulares/complicações.

### Abstract

**Introduction:** Our objective was the identification and characterization of the bacterial spectrum and of its susceptibility to antibiotics in patients treated in a Spinal Cord Injury Unit. The determination of the role played in the infections by the vesical emptying method and the medullar

(1) Centro de Medicina de Reabilitação da Região Centro - Rovisco Pais, Tocha, Portugal.

© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

Autor correspondente: Pedro Caetano. email: pedrofcaetano@gmail.com. Centro de Medicina de Reabilitação da Região Centro - Rovisco Pais, Quinta da Fonte Quente, 3064-908 Tocha.

Data de submissão: novembro 2017

Data de aceitação: setembro 2019

injury, as classified by the International Standards for the Neurological Classification of Spinal Cord Injury (ISNCSCI).

**Material and Methods:** We retrospectively analyzed 79 patients who had been hospitalized in a Spinal Cord Injury Unit between 1/09/2014 and 1/09/2015. One hundred and fifty-eight urine samples were collected and sent for bacteriological examination. The urine samples were collected only in cases where there was clinical suspicion of a UTI. The variables taken into account were: gender, age, ISNCSCI classification, antibiotic therapy applied, microorganisms isolated in the urine cultures, the method employed to bladder emptying at the time of the infection, and the profile of resistance to antibiotics.

**Results:** We found that 75.9% of patients contracted at least one UTI in our Spinal Cord Injury Unit, with a higher frequency detected among those subjected to a urinary catheterization technique. Patients undergoing continuous catheterization presented a higher number of UTIs than those on intermittent catheterization. The most common bacteria isolated were *Klebsiella pneumoniae* (43%) and *Escherichia coli* (22.8%). We determined that 71.5% of the isolated bacteria were multidrug-resistant. The highest rates of resistance (82%) were found among patients undergoing continuous catheterization ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** *Klebsiella pneumoniae* was the most frequent bacterial cause of UTIs in our unit. Our results are consistent with scientific reports describing increasingly higher levels of bacterial resistance to drugs, as well as a higher rate of multi-resistant infections within the population with SCI. Intermittent catheterization is preferable, since most UTIs were reported among patients undergoing continuous catheterization. AIS D patients, and those with spontaneous urination, exhibited a lower rate of infection. These results are food for thought on the antimicrobial resistance of bacteria and on the need for the development of alternative strategies to prevent UTIs.

**Keywords:** Drug Resistance, Multiple, Bacterial; Spinal Cord Injuries/complications; Urinary Tract Infections.

## Introdução

As infecções do trato urinário (ITU) são uma das principais patologias adquiridas na comunidade e estima-se que correspondam a cerca de 40% de todas as infecções hospitalares.<sup>1</sup> A bacteriúria assintomática é comum na maioria dos pacientes com disfunção véscico-esfinteriana, estando associado ao uso de sondas vesicais em 70% dos casos.<sup>2</sup>

Os doentes lesionados medulares (LM) são indivíduos particularmente suscetíveis. O seu grau de lesão pode ser classificado de acordo com a escala “International Standards for the Neurological Classification of Spinal Cord Injury” (ISNCSCI).

A ITU é a infeção mais frequente em doentes LM podendo estar na origem de várias complicações potencialmente graves, como: litíase, pielonefrite, insuficiência renal, sépsis urinária ou morte.<sup>3</sup> Atualmente estima-se que mortalidade de doentes com sépsis urinária seja 10% -15%.<sup>4</sup> Nestes doentes as ITU são frequentemente recorrentes, com uma incidência de 2,5 casos/ano ocorrendo essencialmente devido à presença de bexiga neurogénica e à necessidade de sonda vesical.<sup>5</sup> Os principais fatores patogénicos incluem: pressão vesical elevada e distensão do detrusor, refluxo vesicoureteral, volume residual elevado, litíase vesical, uso prolongado de sonda vesical e internamentos de longa duração.

A maioria das ITU ocorrem pela presença de biofilmes na parede vesical, o que torna mais difícil o seu tratamento. Os organismos mais frequentemente encontrados são: *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Providencia species*, *Enterococcus* e *Staphylococcus*.<sup>6</sup> Aproximadamente 70% das infeções são polimicrobianas.<sup>7</sup>

Num doente com LM, os sinais e sintomas sugestivos de uma ITU podem não ser específicos e condicionar a presença de quadros clínicos heterogéneos.<sup>2</sup> Os sinais e sintomas mais frequentes são: alteração da cor ou cheiro da urina, aumento da espasticidade, fadiga, febre e instabilidade autonómica. O diagnóstico nestes pacientes é desafiante e em muitos casos difícil de interpretar. Para além da possibilidade da presença de um largo espectro clínico, a maioria dos doentes possui bacteriúria assintomática que pode confundir o diagnóstico. É fulcral o uso de exames complementares de diagnóstico quando existe suspeita clínica, assim como de um tratamento adequado apenas em ITU sintomáticas.<sup>8</sup> Uma das principais dificuldades no tratamento deve-se à existência crescente de microrganismos multirresistentes à antibioterapia, devido ao uso amplo e generalizado de antibióticos. Multirresistência bacteriana pode ser definida como uma não suscetibilidade adquirida de um microrganismo a pelo menos um antibiótico de três ou mais categorias antimicrobianas.<sup>6</sup>

Este estudo pretende identificar os principais microrganismos envolvidos na patogénese de ITU numa Unidade de Lesionados Medulares, avaliar o espectro de resistência aos antibióticos e a associação entre ITU, regime vesical e o tipo de lesão medular segundo os critérios da classificação da ISNCSCI.

## Material e Métodos

Neste estudo retrospectivo foram avaliados os processos clínicos de 79 doentes internados numa Unidade de LM no período compreendido entre 01/09/2014 e 01/09/2015. Foram obtidas 158 amostras de urina de 79 doentes e submetidas a exame cultural. Estas amostras foram requisitadas apenas quando em caso de suspeita clínica de ITU.

Considerou-se ITU sintomática a presença de leucocitúria (maior ou igual a 100 leuc/mm<sup>3</sup>) associada a um dos seguintes sinais/ sintomas: desconforto ou dor a nível da região renovesical, febre, aumento da espasticidade, disreflexia autonómica, urina turva com aumento do odor, letargia e sensação de mal-estar.<sup>9</sup> No caso de isolamento de um microrganismo na urocultura associado a ausência de leucocitúria ou de sintomas considerou-se o diagnóstico de bacteriúria assintomática. Tratamento com antibioterapia foi apenas realizado nos casos de ITU sintomática ou de bacteriúria assintomática por microrganismos produtores de urease envolvidos no processo de litíase.<sup>9</sup>

Foram recolhidas e analisadas as seguintes variáveis: sexo, idade, tipo de lesão de acordo com a classificação ISNCSCI, antibiótico utilizado para tratamento de cada ITU, microrganismo isolado no exame bacteriológico de urina,

regime vesical à data do episódio e o padrão de resistência e sensibilidade dos microrganismos aos antibióticos.

A análise dos dados recolhidos foi realizada recorrendo ao SPSS, versão 22, assumindo o valor de  $p < 0,05$  como estatisticamente significativo.

## Resultados

Foram incluídos setenta e nove doentes (56 homens, 70,9% e 23 mulheres, 29,1%) internados na nossa Unidade de LM. A média de idades foi de  $50,73 \pm 15,25$  anos (média  $\pm$  DP). A classificação *Abbreviated Injury Scale* (AIS) dos 79 doentes, referente ao grau de lesão medular, pode ser analisada no Tabela 1. Catorze doentes (17,7%) apresentavam lesões classificadas como AIS A, 11 doentes (13,9%) AIS B, 26 doentes (32,9%) AIS C e 28 doentes (35,4%) AIS D. Todos os dos doentes AIS A tiveram pelo menos uma ITU, enquanto que 28% dos doentes AIS D não tiveram nenhum episódio de ITU (Tabela 2). Doentes com lesão medular classificada como AIS A e B apresentam um risco significativamente superior de aparecimento de múltiplos episódios de ITU quando em comparação com doentes com lesão medular AIS C e D ( $p = 0,015$ ).

**Tabela 1** - Distribuição dos doentes com lesão medular de acordo com a classificação AIS

Classificação AIS				
AIS A	AIS B	AIS C	AIS D	Total
14 (17,7%)	11 (13,9%)	26 (32,9%)	28 (35,4%)	79 (100%)

**Tabela 2** - Distribuição do número de episódios de ITU de acordo com a classificação AIS

Classificação AIS					
Nº de episódios		AIS A	AIS B	AIS C	AIS D
	0	0 (0%)	1 (9,1%)	10 (38,5%)	8 (28,6%)
	1	7 (50%)	3 (27,3%)	7 (26,9%)	11 (39,3%)
	2	2 (14,3%)	3 (27,3%)	2 (7,7%)	3 (10,7%)
	3	2 (14,3%)	1 (9,1%)	2 (7,7%)	3 (10,7%)
	4	2 (14,3%)	0 (0%)	1 (3,8%)	0 (0%)
	5	1 (7,1%)	1 (9,1%)	1 (3,8%)	2 (7,1%)
	6	0 (0%)	0 (0%)	2 (7,7%)	1 (3,6%)
	7	0 (0%)	2 (18,2%)	1 (3,8%)	0 (0%)

A maioria dos doentes (75,9%) apresentaram pelo menos um episódio de infeção, enquanto 24,1% dos doentes não apresentaram qualquer ITU durante o internamento. O número médio de ITU por doente foi de 1,87.

Durante 1 ano foram analisadas 158 culturas de urina dos 79 doentes internados numa Unidade de LM. Em 147 exames culturais (93,04%) houve isolamento de um ou mais agentes etiológicos. A cultura de urina foi monomicrobiana em 90,48% e polimicrobiana (isolamento de dois agentes etiológicos) em 9,52%. Os principais microrganismos isolados foram a *Klebsiella pneumoniae* em 43% e a

*Escherichia coli* em 22,8% dos casos (Fig. 1). A presença de bactérias Gram positivas foi documentada apenas em 4,97% (cinco casos com isolamento de *Enterococcus faecalis* e três de *Staphylococcus aureus*). Onze (6,96%) culturas de urina encontravam-se estéreis.

A maior parte dos microrganismos isolados eram multirresistentes (71,5%). Dos casos, 48,70% foram causadas por *Klebsiella pneumoniae*, 16,52% pela *E. coli* e 13,04% pelo *Proteus mirabilis*. A percentagem de resistências em cada um dos microrganismos isolados está representada no Fig. 2.

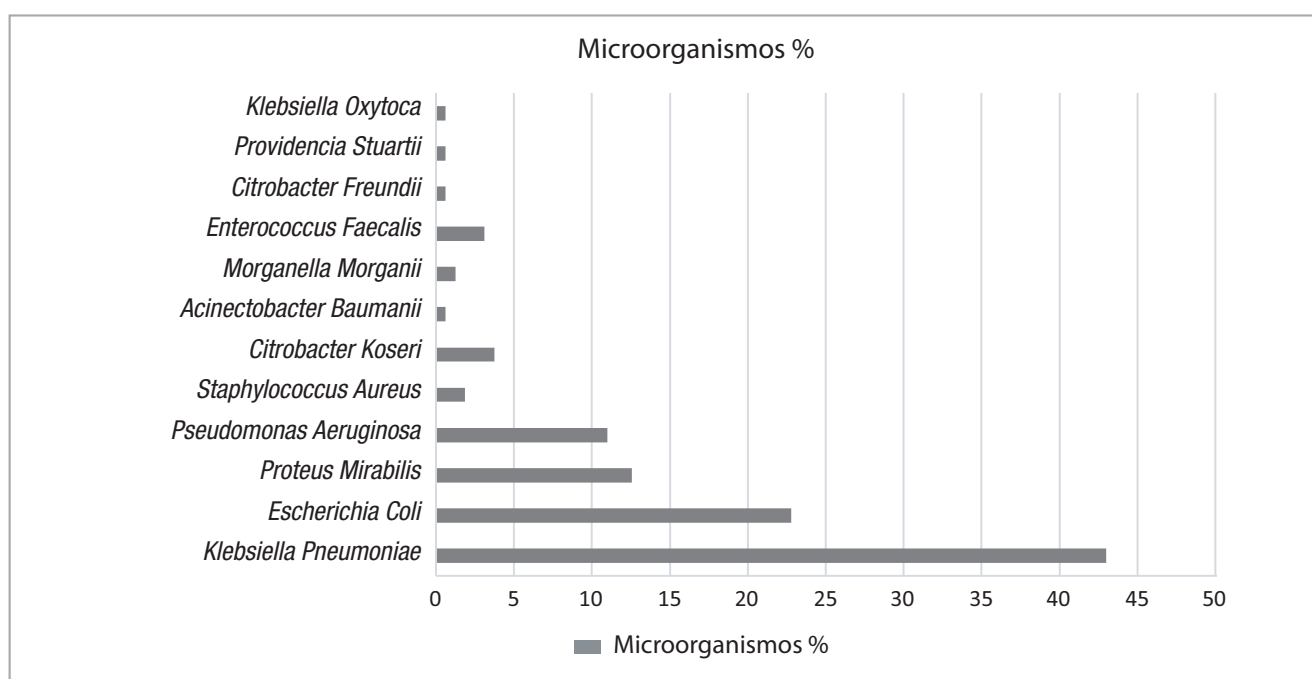


Figura 1 - Microrganismos isolados nas culturas de urina

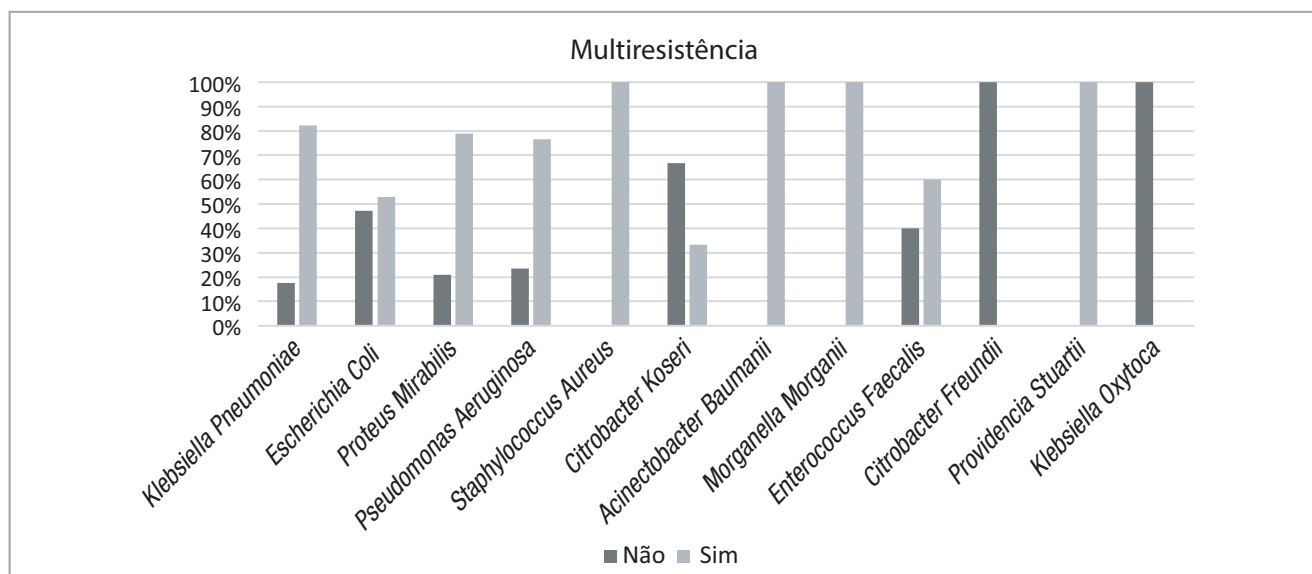


Figura 2 - Análise de multiresistência por espécie bacteriana isolada

Foram analisados os antibiogramas das culturas de urina positivas para *Klebsiella pneumoniae* e *E. coli*. Verificou-se que a *Klebsiella pneumoniae* multirresistente apresentava resistência a várias classes de antibióticos que incluíram o grupo das quinolonas (ciprofloxacina 91,1%), penicilinas (ampicilina, amoxicilina/ácido clavulânico 96,4%), cefalosporinas (cefuroxima, ceftazidima e cefotaxime 87,5%) e sulfonamidas (cotrimoxazol 100%). Os antibióticos mais sensíveis foram o imipenem (100%) e meropenem (100%).

No que diz respeito à *E. coli* 52,9% apresentou resistência ao grupo das quinolonas (ciprofloxacina), 47,1% às penicilinas (ampicilina, amoxicilina/ácido clavulânico), 26,5% às cefalosporinas (cefuroxima, ceftazidima e cefotaxime) e 52,9% às sulfonamidas (cotrimoxazol). Não houve casos de resistência à nitrofurantoína, imipenem e meropenem.

Os antibióticos mais utilizados foram as cefalosporinas de segunda geração nomeadamente a cefoxitina (26% dos casos) e a cefuroxima (24% dos casos). Os menos utilizados foram a ciprofloxacina (7,3%) e a amoxicilina (5,1%).

Nos doentes em regime de algaliação contínua, 82% apresentaram ITU por microrganismos multirresistentes. O risco de ITU multirresistente é significativamente maior em doentes em regime de algaliação contínua em comparação com os outros regimes de algaliação analisados ( $p = 0,001$ ; RR 1,41).

## Discussão

Doentes com LM têm maior risco de desenvolver ITU, nomeadamente os que apresentam lesões AIS A e B.<sup>10</sup> Tratam-se de doentes com défices motores e sensitivos mais acentuados e com maior necessidade de cuidados no internamento.

A maioria dos microrganismos causadores de ITU estão presentes na flora que coloniza a região perineal, pelo que a inoculação das bactérias aquando da utilização de sonda vesical é um fator importante para o seu desenvolvimento.<sup>11</sup> É fundamental uma avaliação rigorosa para a sua indicação e ter cuidados de assepsia na sua manipulação. No nosso estudo, a algaliação contínua apresenta um risco superior no desenvolvimento de ITU e de multirresistências aos antibióticos em relação aos

restantes métodos de algaliação, facto este que está de acordo com o descrito na literatura. Dos doentes em micção espontânea, 64% da nossa amostra desenvolveram ITU. Este valor alerta-nos para a necessidade de uma avaliação constante dos doentes e ponderar a melhor opção de acordo com o seu estado clínico. Doentes com patologias urinárias obstrutivas podem beneficiar com a auto algaliação intermitente. Esta demonstrou ser o método de esvaziamento vesical que trouxe menos complicações aos doentes.

As enterobacteriaceas (*E. coli* e *Klebsiella*) foram as mais frequentes.<sup>10</sup> Estes dados estão de acordo ao encontrado na literatura. Schafer *et al* concluíram que na população de doentes com LM a *E. Coli* é o microorganismo mais frequente no meato uretral aumentando o risco de bacteriúria associada a cateterização. Foram encontradas várias bactérias tipicamente nosocomiais como *Pseudomonas*, *S. aureus* metilino resistentes (MRSA), enterobactérias produtoras de beta-lactamase de espectro alargado ESBL) e *Acinetobacter baumannii*, embora em baixo número, provavelmente por a Unidade de LM se encontrar num Centro de Reabilitação independente de outras valências hospitalares. Segundo alguns autores, estes doentes têm maior probabilidade de ser colonizados por MRSA e uma probabilidade de 30% - 60% de desenvolver infeção.<sup>12</sup> A transmissão acontece sobretudo pelo contacto. Na nossa amostra não foram isoladas estirpes produtoras de carbapenemases, embora se saiba que exista um número de doentes não negligenciáveis de doentes internados infetados com *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KPC), acreditamos poder dever-se ao acaso a sua não identificação no período em que decorreu o estudo.

Hinkel *et al*<sup>13</sup> demonstraram que num período de 5 anos, a resistência de bactérias isoladas em doentes LM aos antibióticos habitualmente utilizados aumenta abruptamente. Elevados casos de resistências da *Klebsiella pneumoniae* e da *E. coli* às quinolonas, às penicilinas e às sulfonamidas está consoante com o que tem sido verificado em estudos recentes.<sup>14</sup> Apesar de resistente às cefalosporinas de terceira geração, parece ainda haver alguma susceptibilidade a algumas cefalosporinas de segunda geração (cefoxitina). Perante a presença de microrganismos multirresistentes houve indicação para adotar medidas de isolamento de contato, conseguindo-se no entanto através da organização dos serviços minimizar a interferência no programa de reabilitação.

A prevenção é a melhor forma de reduzir a morbidade, a mortalidade e os custos associados as ITU. As taxas elevadas de colonização no trato urinário em doentes algaliados, e cada vez mais por microrganismos multirresistentes, podem prejudicar o diagnóstico e por vezes condicionar uma abordagem terapêutica inadequada pelo se que apresentam como um dos maiores desafios no tratamento de doentes internados numa Unidade de LM.

A colocação de sondas vesicais deve ser adequada ao regime vesical e à clínica de cada doente. Não é recomendado o uso de profilaxia antibiótica. Estratégias para reduzir o uso de algaliação são mais efetivas e têm maior impacto na redução de ITU e da bacteriúria assintomática que qualquer outra medida.<sup>15</sup>

## Conclusão

As ITU são uma importante causa de mortalidade e morbidade nos pacientes com LM. Na nossa amostra, a *Klebsiella pneumoniae* foi o microrganismo que mais frequentemente provocou ITU's. A algaliação intermitente apresentou-se o melhor método de esvaziamento vesical. Pacientes mais dependentes têm maior risco a desenvolver ITU. A sua resistência às quinolonas e penicilinas na nossa amostra foi elevada, provavelmente pelo seu uso empírico sistemático.

Este estudo permitiu conhecer o espectro microbiano e a sensibilidade numa Unidade de LM. Os resultados permitem-nos refletir sobre a problemática do aumento exponencial da resistência aos antibióticos e a necessidade de implementação de estratégias para a prevenção de ITU.

**Conflitos de Interesse:** Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho. **Fontes de Financiamento:** Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo. **Confidencialidade dos Dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes. **Proteção de Pessoas e Animais:** Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial. **Proveniência e Revisão por Pares:** Não comissionado; revisão externa por pares.

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest to declare. **Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship. **Confidentiality of Data:** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients. **Protection of Human and Animal Subjects:** The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki). **Provenance and Peer Review:** Not commissioned; externally peer reviewed.

## Referências / References

- Kalsi J, Arya M, Wilson P, Mundy A. Hospital-acquired urinary tract infection. *Int J Clin Pract.* 2003; 57: 388-91.
- Salomon J, Denys P, Merle C, Chartier-Kastler E, Perronne C, Gaillard JL, et al. Prevention of urinary tract infection in spinal cord-injured patients: safety and efficacy of a weekly oral cyclic antibiotic (WOCA) programme with a 2 year follow-up—an observational prospective study. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 57: 784-8.
- Burdorfer H, Sauerwein D, Stohrer M. Guidelines for Urological Care of Spinal Cord Injury Patients. *Neuro-Urology and Spinal Cord Injury Patients Manual.* 3<sup>rd</sup> ed. Arnhem: European Association of Urology;2002.
- Afsar SI, Yemisci OU, Cosar SN, Cetin N. Compliance with clean intermittent catheterization in spinal cord injury patients: a long-term follow-up study. *Spinal Cord.* 2013;51:645-9. doi: 10.1038/sc.2013.46.
- Siroky MB. Pathogenesis of bacteriuria and infection in the spinal cord injured patient. *Am J Med.* 2002;113 Suppl 1A:67S-79S.
- Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:268-81. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.
- Cardenas DD, Hooton TM. Urinary tract infection in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 1995;76:272-80.
- Everaert K, Lumen N, Kerckhaert W, Willaert P, van Driel M. Urinary tract infections in spinal cord injury: prevention and treatment guidelines. *Acta Clin Belg.* 2009;64:335-40.
- National Institute on Disability and Rehabilitation Research; notice of final funding priorities for fiscal years 1999-2000 for certain centers and projects. Department of Education. *Fed Regist.* 1999;64:23988-93.
- Levendoglu F, Ugurlu H, Ozerbil OM, Tuncer I, Ural O. Urethral cultures in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2004;42:106-9.
- The prevention and management of urinary tract infections among people with spinal cord injuries. National Institute on Disability and Rehabilitation Research consensus statement. *SCI Nurs.* 1993;10:49-61.
- Montgomerie JZ, McCary A, Bennett CJ, Young M, Matias B, Diaz F, et al. Urethral cultures in female patients with a spinal cord injury. *Spinal Cord.* 1997;35:282-5.
- Hinkel A, Finke W, Bötzel U, Gattermann SG, Pannek J. Increasing resistance against antibiotics in bacteria isolated from the lower urinary tract of an outpatient population of spinal cord injury patients. *Urol Int.* 2004;73:143-8.
- Francisco J, Barroso A. Etiologia e sensibilidade bacteriana em infecções do trato urinário. *Rev Port Saúde Pública.* 2011;29: 123-31.
- Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010;50:625-63.