



COMPORTAMENTO DO *PROTEUS MIRABILIS* FACE AOS ANTIBIÓTICOS ENTRE 2018 E 2022

FRANCISCO JOSÉ BARBAS RODRIGUES; PATRICIA MARGARIDA DOS SANTOS CARVALHEIRO COELHO; MIGUEL CASTELO-BRANCO CRAVEIRO SOUSA

RESUMO

O *Proteus mirabilis* é uma das enterobactérias mais associadas com infeções urinárias nos seres humanos, logo atrás da *Escherichia coli* e da *Klebsiella pneumoniae*. Habitualmente associa-se a situações mais complicadas e os doentes costumam ter determinadas características, como por exemplo o internamento (constituindo-se assim como uma infeção associada aos cuidados de saúde) ou a algaliação. O tratamento é normalmente difícil, nomeadamente pelas características e capacidades próprias da bactéria (motilidade, invasão de tecidos, adsorção às superfícies). Este estudo retrospectivo e analítico teve como objetivo primordial analisar as estirpes de *Proteus mirabilis* identificadas em uroculturas positivas realizadas entre janeiro de dois mil e dezoito e dezembro de dois mil e vinte e dois num Hospital de Portugal, nomeadamente no que diz respeito à sua interação com os antibióticos testados, de forma a perceber como esta evolução tem ocorrido. O trabalho foi constituído por 560 amostras, 58,4% de Mulheres, a maioria do serviço de Urgência (49,7%), em que 2,7% estavam a fazer antibiótico no momento da colheita e 12,7% estavam algaliados. De entre os indivíduos do sexo feminino, 2,4% estavam grávidas, sendo que a maioria se encontrava no terceiro trimestre. Na exploração da interação com os antibióticos testados, esta bactéria aumentou a sua resistência face a oito antibióticos e diminuiu a sua resistência face a sete antibióticos no período do estudo. Um destaque para a resistência a 100% face à Amikacina e Colistina e pelo lado oposto com taxas de sensibilidade de 100% face à Cefotaxima, ao Piperacicina/Tazobactam, à Ceftazidima/Avibactam e ao Meropen.

Palavras-chave: *Proteus mirabilis*; infeções urinárias; antibioterapia.

1 INTRODUÇÃO

O *Proteus mirabilis* é uma bactéria gram negativa, com características de crescimento em cultura microbiológica muito diferenciadas. No caso de identificação em infeções urinárias, está muito associada com cateterização prévia e com imunossupressão, sendo habitualmente considerada uma bactéria causadora de infeções urinárias atípicas (Armbruster et al, 2018). Tem a particularidade de conseguir fazer biofilmes e assim aumentar a sua patogenicidade e virulência (Danilo et al, 2021).

De forma geral, esta bactéria costuma apresentar-se como um patógeno responsável entre 10 e 20% das infeções urinárias, naturalmente o destaque a ser sempre para outras enterobactérias como a *Escherichia coli* e para a *Klebsiella pneumoniae* (Critchley et al, 2020), mas estará sempre dependente do tipo de doente analisado, pois nas infeções adquiridas em comunidade estes valores têm grande probabilidade de serem menos elevados e associados a infeções oportunistas (Sanches et al, 2021).

O seu tratamento costuma mostrar-se difícil, especialmente pela capacidade de motilidade, pela presença de flagelos, pela invasão dos tecidos devido às fimbrias e de adsorção a superfícies, como por exemplo o cateter urinário. O facto de conter enzimas, como a urease (hidrolisa a ureia e forma cristais), as proteases e a hemolisina (capta ferro e gera cristais) aumentam em muito as suas aptidões virulentas.

Tendo em conta que é uma bactéria muito associada com infeções urinárias habitualmente complicadas e que à semelhança da generalidade das bactérias tem apresentado aumento nas resistências aos antibióticos e considerando que muitas vezes a infeção urinária é tratada de forma empírica, o principal objetivo deste trabalho é perceber como está o panorama de interação do *Proteus mirabilis* com os antibióticos, bem como perceber as principais características dos doentes.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo observacional de todas as uroculturas positivas para *Proteus mirabilis* entre janeiro de 2018 e dezembro de 2022 num Hospital de Portugal, perfazendo um total de 560 amostras. Os dados foram recolhidos com o apoio informático, contemplando o sexo (masculino ou feminino), idade, proveniência (urgência, do internamento, da consulta), antibioterapia prévia (sim ou não), algaliação (sim ou não) e gravidez (sim ou não). A análise estatística foi realizada com recurso ao software *IBM SPSS Statistics*, versão 29.0.1 para Mac IOS. Recorreu-se à estatística descritiva e à estatística inferencial para a comparação entre grupos. Este trabalho teve aprovação da Comissão de Ética e do encarregado de Proteção de Dados da Universidade da Beira Interior, tendo todos os preceitos éticos sido escrupulosamente respeitados pelos Investigadores. Foi dispensado consentimento informado dada a natureza retrospectiva e o facto de não se utilizarem quaisquer dados identificadores de utentes. Este trabalho insere-se num estudo ITUCIP (Infeções do Trato Urinário no Centro Interior de Portugal).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram analisadas 560 amostras entre o ano 2018 e 2022, a maioria de mulheres provenientes do serviço de urgência (figura 1 e figura 2). A média etária situava-se nos 67,3 anos.

Figura 1 – Distribuição da amostra por sexo

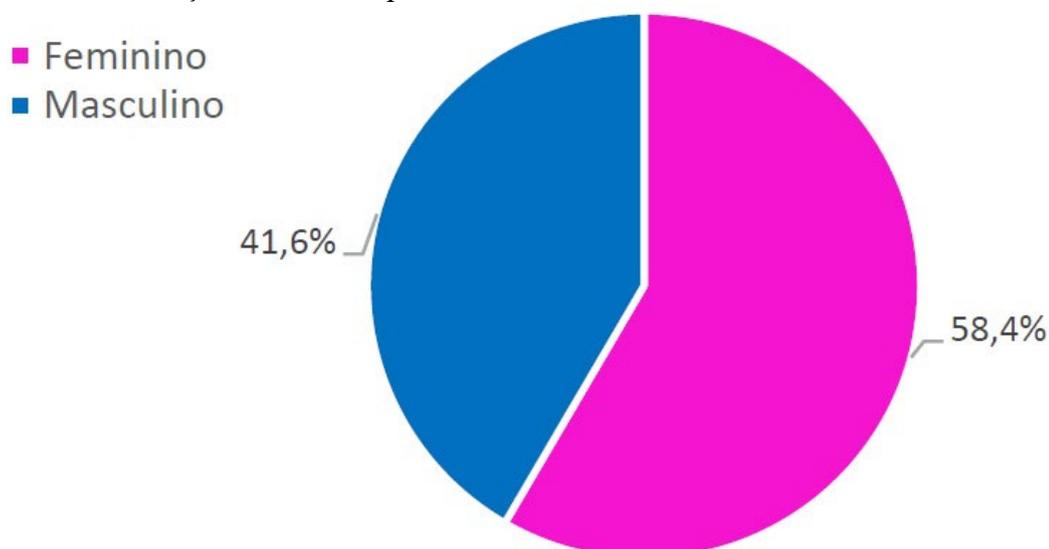
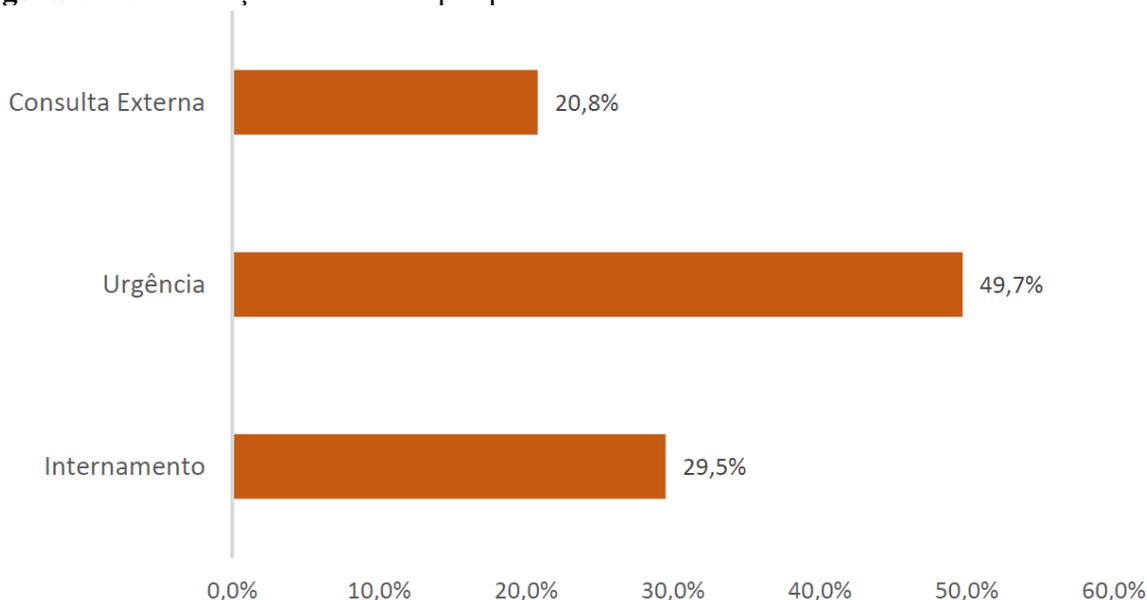


Figura 2 – Distribuição da amostra por proveniência



As infecções urinárias são sempre mais prevalentes em Mulheres, nomeadamente devido à anatomia dos indivíduos (Zhang et al, 2023). Neste caso específico, a diferença observada não é tão marcante como em outras situações, provavelmente devido à seleção específica da estirpe a estudar e por não constituir uma amostra geral de infecções urinárias nesta Instituição de saúde.

Estavam algaliados 12,7% das Pessoas e 97,3% não estava a fazer nenhum antibiótico no momento da recolha de urina para a urocultura. Segundo a bibliografia, a maioria dos *Proteus mirabilis* nas infecções urinárias são identificados em indivíduos internados em ambiente hospitalar e a fazer antibioterapia prévia ou com cateterização (Gajdács et al, 2019).

De entre os indivíduos do sexo feminino, 2,4% estavam grávidas, sendo que a maioria se encontrava no terceiro trimestre. As grávidas, segundo a bibliografia, podem apresentar valores entre os 10 e os 15% de presença de *Proteus mirabilis* nas uroculturas positivas (Nahab et al, 2022). Sabe-se que as alterações que ocorrem no período da gravidez constituem-se como fatores propícios para o desenvolvimento de infecções urinárias, estimando-se que entre 2 a 15% das grávidas experimentem uma infeção durante a gestação (Ansaldi et al, 2023). Os valores encontrados no estudo em análise são baixos, no universo das mulheres, mas há que destacar a média etária elevada da população da amostra, em linha com a população que esta Instituição Hospitalar serve.

Em relação à interação do *Proteus mirabilis* com os antibióticos, os resultados estão apresentados na tabela 1

Tabela 1 – Resistências *Proteus mirabilis* face aos antibióticos por ano

2018	2019	2020	2021	2022
Ampicilina				
35,8%	44,0%	36,0%		
Amoxicilina/Ácido Clavulânico				
13,6%	22,0%	9,0%	10,0%	11,1%
Piperacicina/Tazobactam				
0,0%	3,3%	0,0%		

Cefuroxima Axetil				
10,0%	9,9%	4,5%	9,3%	5,2%
Cefuroxima				
9,9%	9,9%	4,5%		
Cefotaxima				
8,8%	4,4%	0,0%		
Ceftazidima				
8,8%	11,0%	2,2%		
Ceftazidima/Avibactam				
		1,4%	0,0%	0,0%
Cefepime				
8,8%	2,2%	1,1%		
Nitrofurantoína				
100,0%	100,0%	100,0%	29,3%	26,1%
Gentamicina				
6,2%	8,8%	6,7%		
Amikacina				
97,5%	100,0%	100,0%		
Ciprofloxacina				
22,2%	33,0%	32,6%		
Fosfomicina				
20,0%	25,3%	20,2%		
Trimetoprim/Sulfametoxazol				
21,3%	29,7%	31,5%	27,9%	30,6%
Meropenem				
		0,0%	0,0%	0,0%
Ertapenem				
0,0%	1,1%	0,0%	2,1%	1,5%
Colistina				
98,8%	100,0%	100,0%		

Podemos verificar que em três anos (2018-2020), o *Proteus mirabilis* aumentou a sua resistência face a seis antibióticos, inclusivamente tendo todas as estirpes sido resistentes à Amikacina e à Colistina no ano 2020. No caso da Amikacina, a bibliografia aponta que a sua presença pode levar à diminuição na capacidade do *Proteus mirabilis* aderir às superfícies e, portanto, diminuir a sua capacidade de formação de biofilmes; mostra ainda valores de resistência mais baixos, quer em anos mais distantes (Tawfik, 1997), quer em anos mais recentes (Knon et al, 2022). No que concerne à Colistina, estudos apontam para um plasmídeo como o fator de resistência mais importante (Hmede et al, 2019) e apontam ainda para a resistência intrínseca do *Proteus mirabilis* (Stone et al, 2020)

Observou-se uma diminuição de resistência em cinco anos a três antibióticos, tendo a Ceftazidima/Avibactam passado para zero estirpes resistentes em 2021 e 2022, o que já está também descrito na bibliografia, pelo menos desde 2016 (Li net al, 2021). No caso da Amoxicilina/Ácido Clavulânico, o valor obtido é bastante inferior ao de outros estudos prévios (Mahamat et al, 2006).

Observa-se que há relatos na bibliografia de sensibilidade total do *Proteus mirabilis* face à Piperaciclina/Tazobactam, à semelhança do observado no nosso estudo (Shaaban et al, 2021).

4 CONCLUSÃO

Podemos concluir que o *Proteus mirabilis* é uma bactéria que apresenta valores de resistência face a alguns antibióticos bastante preocupantes, com nenhuma estirpe a ser sensível quer à Amikacina quer à Colistina. Contudo pelo lado oposto há que destacar 100% de sensibilidade a três antibióticos, o que poderá ser um caminho, nomeadamente para o tratamento de infeções urinárias de forma empírica, naturalmente se a condição clínica do doente assim justificar.

REFERÊNCIAS

- ANSALDI, Y.; MARTINEZ, T.W.B. Urinary tract infections in pregnancy. *Clin Microbiol Infect.* 2023;29(10):1249-1253.
- ARMBRUSTER, C.E; MOBLEY, H.L.T.; PEARSON, M.M. Pathogenesis of *Proteus mirabilis* Infection. *EcoSal Plus.* 2018;8(1): 10.1128/ecosalplus.ESP-0009-2017.
- CRITCHLEY, I.A; COTRONEO, N.; PUCCI, M.J.; JAIN, A.; MENDES, R.E. Resistance among urinary tract pathogens collected in Europe during 2018. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020; 23:439-444.
- DANILO, O.W.; LOPES, B.M.G; FAUSTINO, G. Virulence, resistance and clonality of *Proteus mirabilis* isolated from patients with community-acquired urinary tract infection (CA-UTI) in Brazil. *Microb Pathog.* 2021; 152:104642.
- GAJÁCS, M.; URBÁN, E. Comparative Epidemiology and Resistance Trends of *Proteae* in Urinary Tract Infections of Inpatients and Outpatients: A 10-Year Retrospective Study. *Antibiotics (Basel).* 2019;8(3):91.
- HMEDE, Z.; KASSEM, I.I. First report of the plasmid-borne colistin resistance gene (*mcr-1*) in *Proteus mirabilis* isolated from a toddler in non-clinical settings. *IDCases.* 2019;18: e00651.
- KWON, J.; YANG, M.H.; KO, H.J.; KIM, S.G; PARK, S.C. Antimicrobial Resistance and Virulence Factors of *Proteus mirabilis* Isolated from Dog with Chronic Otitis Externa. *Pathogens.* 2022;11(10):1215. Published 2022 Oct 21.
- LIN, L.Y; RICCOBENE, T.; DEBABOV, D. Antimicrobial Activity of Ceftazidime-Avibactam Against Contemporary Pathogens From Urinary Tract Infections and Intra-abdominal Infections Collected From US Children During the 2016-2019 INFORM Surveillance Program. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40(4):338-343.
- MAHAMAT, A.; LAVIGNE, J.P; BOUZIGES, N.; DAURÉS, J.P.; SOTTO, A. Antimicrobial susceptibility of *Proteus mirabilis* urinary tract isolates from 1999 to 2005 at Nîmes University Hospital. *Pathol Biol (Paris).* 2006;54(8-9):456-461.
- NAHAB, H.M; AKEEL, H.A.A; AQEEL, A.M.H. Bacteriological Study of Urinary Tract Infections among Pregnant Women in Al Samawa City of Iraq. *Arch Razi Inst.* 2022;77(1):117-122.
- SANCHES, M.S.; RODRIGUES, C.; SILVA, L.C. Sanches MS, Rodrigues da Silva C. *Proteus mirabilis* from community-acquired urinary tract infections (UTI-CA) shares genetic similarity

and virulence factors with isolates from chicken, beef and pork meat. *Microb Pathog.* 2021; 158:105098.

SHAABAN, O.A.; MAHAMOUD, N.A.; ZEIDAN, A.A.; FINAN, A.C. Prevalence and Resistance Patterns of Pediatric Urinary Tract Infections in Bahrain. *Cureus.* 2021;13(12): e20859. Published 2021 Dec 31. doi:10.7759/cureus.20859.

STONE, G.G.; SEIFERT, H.; NORD, C.E. In vitro activity of ceftazidime-avibactam against Gram-negative isolates collected in 18 European countries, 2015-2017. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(3):106045.

TAWFIK, A.F.; RAMADAN, M.A.; SHIBL, A.M. Inhibition of motility and adherence of *Proteus mirabilis* to uroepithelial cells by subinhibitory concentrations of amikacin. *Chemotherapy.* 1997;43(6):424-429.

ZHANG, J.; XIE, L.; CAO, Y. Characteristics of and antibiotic resistance in urinary tract pathogens isolated from patients with upper urinary tract stones. *Pak J Pharm Sci.* 2023;36(1):23-29.