

**|ETIOLOGIA E SUSCEPTIBILIDADE DOS UROPATÓGENOS AOS
ANTIMICROBIANOS EM PORTUGAL|**

Rita Isabel Teixeira Ferrão

Aluna do 6º ano da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Arcos de Valdevez, Portugal. Alto de Freitas - Paçô, 4970-231 Arcos de Valdevez.

Endereço electrónico: rita.ferrao@hotmail.com

Dr. Pedro Neto Santos Barros Moreira

Assistente convidado da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra e urologista no Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.

Endereço electrónico: pedronetomoreira@gmail.com

“ O verdadeiro sábio é aquele que assim se dispõe que os acontecimentos exteriores o alterem mínimamente. Para isso precisa couraçar-se cercandó-se de realidades mais próximas de si que os factos, e através das quais os factos, alterados para de acordo com elas, lhe chegam.”

Fernando Pessoa

ÍNDICE

ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	5
ÍNDICE DE FIGURAS.....	6
ÍNDICE DE QUADROS.....	7
RESUMO.....	8
ABSTRACT.....	9
PALAVRAS-CHAVE.....	10
INTRODUÇÃO E OBJECTIVOS.....	11
CAPÍTULO I.....	13
1.1 Definição de Infecção do Tracto Urinário.....	13
1.2 Classificação das infecções urinárias.....	15
1.3 Etiologia das ITUs.....	19
1.3.1 Estirpes bacterianas mais frequentes.....	20
1.3.2 Factores de Virulência.....	21
1.3.3 Diversos mecanismos de resistência bacteriana.....	29
1.3.4 A importância da genética na luta contra as bactérias...34	
1.4 Prevalência das ITUs.....	36
1.4.1 Grupos de Risco.....	38
1.5 Critérios Metodológicos.....	43
1.6 Epidemiologia – Dados relativos a Portugal.....	46

CAPÍTULO II.....	61
2.1 Discussão.....	61
2.2 Os agentes antimicrobianos e a utilização profiláctica.....	62
2.3 Tratamento da ITU na comunidade.....	66
CONCLUSÃO.....	71
AGRADECIMENTOS.....	73
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	74

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

CHPVVC: Centro Hospitalar Póvoa de Varzim - Vila do Conde

EARSS: European Antibiotic Resistance Surveillance System

E. coli: *Echerichia coli*

EAU: European Association of America

IDSA: Infectious Diseases Society of America

IgA: Imunoglobulina A

ITU: Infecção do Tracto Urinário

ITUACS: Infecções do Tracto Urinário associadas aos Cuidados de Saúde

ITUC: Infecções do Tracto Urinário da Comunidade

ITUs: Infecções do Tracto Urinário

MEV: Microscópio Electrónico de Varrimento

MRSA: *Stafhylococcus aureus* resistentes à meticilina

SULs: Sulfonamidas

THP: Proteína de Tamm-Horsfall

TMP: Trimetoprim

UPEC: Uropathogenic *Echerichia Coli*

VRE: *Enterococcus* resistentes à Vancomicina

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Processo de adesão das bactérias à mucosa.....24

Figura 2: *Echerichia coli*.....24

Figura 3: Mecanismos de resistência bacteriana.....31

Figura 4: Mecanismo de resistência bacteriana aos antibióticos.....32

Figura 5: Os três mecanismos de resistência das bactérias aos antimicrobianos –
Transformação, transdução ou conjugação.....33

Figura 6: Gráfico representativo dos antibióticos que apresentam mais resistência à
Echerichia coli durante os três meses de estudo.....54

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1: Bacteriúria assintomática – Casos em que há indicação para tratamento.....	14
Quadro 2: Classificação da ITU por localização.....	15
Quadro 3: Classificação da ITU por estado anatómico ou funcional.....	16
Quadro 4: Classificação da ITU por relação com outras infecções urinárias.....	17
Quadro 5: Classificação da ITU recorrente em crianças segundo Associação Europeia de Urologia.....	17
Quadro 6: Bactérias uropatogénicas isoladas de urinas provenientes de mulheres com cistites não complicadas.....	20
Quadro 7: Amostra do estudo.....	41
Quadro 8: Diferentes tipos de pacientes versus estirpe bacteriana.....	42
Quadro 9: Estudos seleccionados para análise.....	44
Quadro 10: Estudos seleccionados para análise por estirpe.....	46
Quadro 11: Antibióticos testados para estirpes de <i>Echerichia coli</i>	53
Quadro 12: Antibióticos/ Mecanismos de Acção/ Grupos/ Antimicrobianos representativos.....	63

RESUMO

As Infecções do Tracto Urinário (ITU) consistem num conjunto de alterações patológicas devido à invasão e multiplicação de microrganismos nos tecidos do tracto urinário. As ITU podem ocorrer em diversos locais do tracto urinário com diferentes intensidades que vão da presença de bactérias na urina, sem agressão tecidual, à invasão bacteriana dos tecidos com sinais de resposta imune e inflamatória do hospedeiro.

Do ponto de vista epidemiológico as ITU são, depois das infecções respiratórias, as infecções mais comuns e causa da maioria das infecções extra-hospitalares e por isso, motivo de frequente de consulta nos cuidados de saúde primários. A sua prevalência é maior no sexo feminino, pela anatomia do tracto urinário, mais vulnerável à contaminação e à consequente proliferação bacteriana.

O tratamento de doentes com ITU sintomática tem como objectivo o alívio dos sintomas, a erradicação total do microrganismo e a prevenção de recorrências. Contudo tem sido verificado nos últimos anos, o aumento significativo da resistência dos uropatógenos aos antimicrobianos. A razão desta resistência tem sido relacionada com a adaptação evolutiva dos microrganismos aos antibióticos, e com a incorrecta utilização destes fármacos. O padrão de susceptibilidade dos uropatógenos aos antimicrobianos mais frequentemente utilizados, está em constante mudança e isto deve ser levado em consideração na escolha do antibiótico mais adequado.

Este trabalho teve como objectivo, através de revisão bibliográfica, conhecer os agentes etiológicos mais comuns na infecção urinária e avaliar o seu grau de resistência aos antimicrobianos mais comumente prescritos.

ABSTRACT

Urinary Tract Infections (UTI) are a set of pathological changes due to the invasion and multiplication of microorganisms in tissues of the urinary tract. The ITU may occur at various locations urinary tract with different intensities ranging from the presence of bacteria in urine, tissue injury, bacterial invasion of tissues with signs of immune and inflammatory response of the host.

From the epidemiological point of view the ITU, are, after respiratory infections, the most common infections and cause the majority of infections outside hospitals and frequent reason for consultation in primary care. It higher prevalence in women it is related to the anatomy of the female urinary tract, most vulnerable to contamination and consequent bacterial growth.

The treatment of patients with symptomatic UTI aims to reduce the symptoms, complete eradication of the organism and preventing recurrences. However it has been observed in recent years, the significant increase in antimicrobial resistance of uropathogens.

The reason for this resistance has been related to the adaptation of microorganisms to antibiotics, and the misuse of these drugs. The pattern of antimicrobial susceptibility of uropathogens most frequently used, is constantly changing and this must be taken into consideration in choosing the most appropriate antibiotic. This study aimed, through literature review, knowing the most common etiological agents in urinary tract infection and to evaluate their behavior.

PALAVRAS – CHAVE

Infecção do tracto urinário; prevalência em Portugal; susceptibilidade aos antimicrobianos; tratamento adequado.

INTRODUÇÃO E OBJECTIVOS

As Infecções do Tracto Urinário (ITU) consistem num conjunto de alterações patológicas devido à invasão e multiplicação de microrganismos nos tecidos do tracto urinário. Assim, considera-se que há ITU, quando existe a presença e a multiplicação de microrganismos na urina, com possível invasão e reacção das estruturas tubulares ou parenquimatosas do aparelho urinário ou órgãos anexos. “O tracto urinário é estéril, com excepção da uretra distal, que poderá ser colonizada com flora normal, pelos *Lactobacillus spp* e as *Neisserias spp.* não patogénicas” (López et al., 2005 e Ochoa et al., 2005).

As ITUs podem ocorrer em diversos locais do tracto urinário com diferentes intensidades, que vão da presença de bactérias na urina, sem agressão tecidual, à invasão bacteriana dos tecidos com sinais de resposta imune e inflamatória do hospedeiro. As ITU podem acometer apenas o tracto urinário baixo, o que especifica o diagnóstico de cistite, ou afectar simultaneamente o tracto urinário inferior e o superior, neste caso, utiliza-se a terminologia de infecção urinária alta, também denominada de pielonefrite. A infecção urinária baixa pode ser sintomática ou não, designando-se respectivamente, cistite aguda e bacteriúria assintomática. Quanto à presença de factores de risco, pode considerar-se como ITU não complicada e ITU complicada.

Pode também ocorrer em consequência de outras patologias de base ou factores predisponentes ou ocorrer em indivíduos de outra forma saudáveis. Com base nestes pressupostos, podem assim ser classificadas como ITU primária ou ITU recorrente. A ITU é considerada como ITU recorrente, quando se verifica a existência de 2 ou mais episódios de cistite aguda, num período de 6 meses ou 3 episódios de cistite aguda nos últimos 12 meses.

Do ponto de vista epidemiológico as ITU, são, depois das infecções respiratórias, as infecções mais comuns e causa da maioria das infecções extra-hospitalares, sendo por isso, motivo frequente de consulta nos cuidados de saúde primários. É portanto, uma patologia

urológica muito comum e surge em indivíduos de ambos os sexos e em diferentes grupos etários. No entanto, tem sido registada uma maior prevalência no sexo feminino, dada a anatomia do tracto urinário mais vulnerável à contaminação e à consequente proliferação bacteriana.

O processo de contaminação poderá ocorrer por 4 vias. Na grande maioria das vezes, surge por via ascendente retrógrada, a partir da flora uretral e fecal. A via directa está relacionada com a instrumentação genito-urinária. A via hematogénica ocorre como consequência de uma bacteriémia por foco infeccioso noutra local e a “via linfática, embora seja uma via duvidosa, limita-se a poucos casos de obstrução intestinal, ou abscessos intra ou retroperitoneais, especialmente em pacientes imunocomprometidos” (Matos, 2012).

“O tratamento de doentes com ITU sintomática tem como objectivo o alívio dos sintomas, a erradicação total do microrganismo e a prevenção de recorrências” (Rodrigues, 2008). Contudo tem sido verificado nos últimos anos, o aumento significativo da resistência dos uropatógenos aos antimicrobianos. “Segundo dados do *European Antibiotic Resistance Surveillance System* (EARSS), Portugal tinha em 2008, uma das taxas de *E. coli* resistentes às Quinolonas, mais elevadas da Europa (29%)” (Narciso et al, 2011).

“A razão desta resistência tem sido relacionada com a adaptação evolutiva dos microrganismos aos antibióticos, e à incorrecta utilização destes fármacos” (Narciso et al, 2011). “A variação desta resistência, também tem sido relacionada com a área geográfica e conduz com frequência, à diminuição da probabilidade de êxito dos tratamentos empíricos” (Rodrigues, 2008). “A empirização de uma terapêutica numa certa área geográfica conduz com frequência, à diminuição da probabilidade de êxito dos tratamentos” (Rodrigues, 2008). Estudos apontam também para o aumento da resistência a nível hospitalar, devido a períodos de internamento mais prolongados, a idade avançada dos pacientes e a utilização de

dispositivos invasivos que podem favorecer a transmissão e colonização de microrganismos patógenos.

“Assim, o padrão de susceptibilidade dos uropatógenos aos antimicrobianos mais frequentemente utilizados, está em constante mudança e isto deve ser levado em consideração na escolha do antibiótico mais adequado” (Filipe et al., 2010). Devido a estes factores, não devem utilizar-se dados provenientes de outros países ou até de outras regiões para a tomada de decisões terapêuticas, porque os padrões de susceptibilidade variam com a área geográfica.

Da necessidade de uniformizar procedimentos surgiram diversas “guidelines”, criadas por vários grupos de trabalho multidisciplinares. “Estas são desenvolvidas com base em revisões sistemáticas das evidências e de estudos das boas práticas clínicas, bem como pela revisão de estudos dos padrões de susceptibilidade aos antimicrobianos” (Naber, 2009).

Este trabalho tem como objectivo, através de revisão bibliográfica, conhecer os agentes etiológicos mais comuns na infecção urinária e avaliar o seu comportamento. Assim, pretende-se saber, qual a sua evolução e qual o padrão de susceptibilidade e de resistência aos antibióticos utilizados habitualmente em Portugal.

CAPÍTULO I

1.1 – Definição de Infecção do Tracto Urinário

O sistema urinário certifica a manutenção da homeostasia corporal através da regulação da concentração e do volume dos metabolitos no sangue.

O tracto genito-urinário é estéril com excepção do 1/3 distal da uretra que possui uma flora comensal variada com *Staphylococcus* coagulase negativos, *Streptococcus* não hemolíticos e - hemolíticos, *Lactobacillus spp.* e *Neisseria spp* não patogénicas. Define-se infecção do tracto urinário (ITU) como a resposta inflamatória do urotélio à invasão bacteriana, que geralmente está associada a bacteriúria e a piúria. “Por definição considera-se

que há bacteriúria quando existem bactérias na urina e piúria quando há a presença de leucócitos na urina e normalmente indica uma resposta inflamatória do urotélio a um processo de infecção” (Grabe, 2008).

A bacteriúria assintomática é definida pela presença de bactérias na amostra de urina adequadamente colhida em indivíduos que não têm manifestações clínicas condizentes com infecção do tracto urinário. A prevalência desta condição depende essencialmente do sexo, da idade e da presença de alterações estruturais ou funcionais do tracto urinário. Na maioria das vezes a sua presença sem manifestações clínicas não causa preocupações e não tem repercussões. No entanto, em determinados grupos como as grávidas, crianças, idosos e indivíduos imunocomprometidos, a infecção pode tornar-se potencialmente mais grave e implicar consequências.

Quadro N° 1

Bacteriúria assintomática – Casos em que há indicações para tratamento

Crianças até aos 5 anos

Grávidas

Transplantados renais

Pacientes que têm indicação para cirurgia ou manipulação urológica

Imunodeprimidos

Paciente com persistência de bacteriúria após intervenção urológica e extracção da sonda vesical

Presença de anomalias urológicas não corrigíveis e episódios de ITU sintomática

Quando a ITU é devida ao patógeno *Proteus mirabilis* (risco acrescido de cálculos de estruvita)

Pacientes com diabetes mellitus (devido às complicações clínicas como pielonefrite)

enfisematosa, abscesso perinéfrico e necrose papilar)

Adaptado de: (Bermúdez e Pulido, 2006)

1.2 – Classificação das infecções urinárias

Pode afirmar-se, que estamos perante uma infecção do tracto urinário (ITU), quando existe inflamação do urotélio, devido à invasão e multiplicação de microrganismos patogénicos.

Na maioria dos casos, a sua etiologia é bacteriana, mas também pode ocorrer por agentes virais ou fúngicos. Geralmente, as infecções das vias urinárias classificam-se de acordo com o local onde surgem. No entanto, existem várias formas de classificar a ITU nomeadamente por localização, por estado anatómico e funcional, e por relação com outras infecções urinárias.

Quadro Nº2

Classificação da ITU por LOCALIZAÇÃO

ITU Baixa	ITU Alta
Cistite Prostatite Uretrite	Pielonefrite aguda ou crónica, nefrite intersticial, abscessos renais e também a ureterite.
A inflamação está restrita ao urotélio da bexiga ou da uretra. As prostatites implicam infecção do parênquima, habitualmente na zona periférica.	A inflamação estende-se aos ureteres à pélvis e ao parênquima renal.
Consequências	
Não há envolvimento do parênquima	Existe a possibilidade de ocorrer lesão

renal.	renal permanente como a cicatriz renal pielonefrítica.
As complicações são raras	Ocasionar o aparecimento de hipertensão arterial.
	Evoluir para insuficiência renal crónica
Apresentação clínica	
Cistite	Pielonefrite
Disúria, polaquiúria, urgência miccional e ocasionalmente hematuria	Aguda: febre, náuseas, calafrios, vômito, dor no flanco. Crónica: assintomática

Quadro N°3

Classificação ITU por estado anatómico ou funcional

ITU Não Complicada	ITU Complicada
Ocorrem num tracto urinário anatomicamente e funcionalmente normal	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Conforme a severidade do quadro, se existem ou não episódios febris. ✓ Conforme a relação com episódios anteriores, se a ITU é isolada, ITU recorrente, ITU persistente. ✓ Ocorrem num sistema urinário com alterações estruturais ou funcionais*
O hospedeiro é saudável	O hospedeiro tem o seu sistema imunitário comprometido
	Os microrganismos podem ter grande virulência.
*Estas anomalias compreendem as características do próprio hospedeiro ou devido a	

mecanismos externos.

A recorrência e gravidade das ITUs estão também associadas a factores hormonais, genéticos e comportamentais, além da virulência do microrganismo.

Quadro N° 4

Classificação da ITU por relação com outras infecções urinárias

ITU Primária	ITU Recorrente
Caracteriza-se pelo aparecimento de 1 episódio de infecção urinária sintomática.	Caracteriza-se pela existência de 2 ou mais episódios de cistite aguda, num período de 6 meses ou o aparecimento de 3 episódios num ano.

Quadro N° 5

Classificação da ITU recorrente em Crianças

Segundo a Associação Europeia de Urologia (Grabe, 2008)

Infecção Não resolvida	Persistência bacteriana	Re-infecção
É devida à utilização de doses sub-terapêuticas de antimicrobianos, à baixa ou falta de adesão terapêutica e à presença de microrganismos resistentes à terapêutica antibiótica	Está relacionada com situações patológicas que podem condicionar e perpetuar a infecção Exemplo: litíase renal	Está relacionada com a progressão de microrganismos da flora periuretral, perineal ou rectal, que podem condicionar uma nova infecção.

Segundo Trigo, (2012) os factores de risco da ITU devido a anomalias estruturais e funcionais podem dividir-se:

Factores obstrutivos: Tumores ou hipertrofia da próstata, anomalias congénitas, divertículo vesical, litíase urinária, estenose do ureter ou da uretra;

Manipulação urológica: Cateter uretral, procedimentos urológicos;

Diminuição do fluxo: Bexiga neurogénica, refluxo vesico-ureteral;

Anomalias metabólicas: diabetes mellitus, nefrocalcinose;

Imunodepressão : transplante renal;

E/ou falha do tratamento antibiótico: Devido à resistência do microrganismo ao antibiótico ou por toma inadequada.

Assim o diagnóstico de ITU complicada pode ser estabelecido em neonatos e crianças, com infecção persistente e após 72 h de administração de terapêutica, ITU recorrente em homens ou em transplantados renais e também em mulheres com re-infecções frequentes.

Quando se suspeita de uma infecção urinária, a confirmação do diagnóstico é feita através da pesquisa e detecção de bactérias na urina. A urocultura é o exame de urina que melhor identifica a presença de bactérias e permite o seu isolamento portanto é o exame mais indicado para o diagnóstico de uma infecção urinária. “A urocultura é considerada positiva quando o número de bactérias é igual ou superior a 10^5 (100.000 UFC/ mL)” (Mendo et al., 2008). Contudo, verifica-se que a maioria dos casos de ITU da comunidade, o diagnóstico estabelece-se pela articulação dos dados colhidos pela história clínica e exame físico ao paciente com os resultados do Combur teste.

Existem dois grupos de pacientes com bacteriúria:

- ✓ Os sintomáticos, e portanto com infecção urinária,
- ✓ Assintomáticos, definidos como portadores de bacteriúria assintomática.

1.3- Etiologia das ITUs

Quando um microrganismo invade o tracto urinário, a ocorrência de uma infecção está dependente de vários factores:

- ✓ Os mecanismos de defesa do próprio indivíduo, isto é, a susceptibilidade individual às infecções do tracto urinário;
- ✓ A virulência do agente patogénico.

“Assim, em condições normais, quando um pequeno número de bactérias atinge a bexiga, não despoleta infecção devido às propriedades antibacterianas da urina como o pH ácido, alta osmolalidade, elevadas concentrações de ureia e de ácidos orgânicos e presença da glicoproteína uromucóide Tamm-Horsfall” (Trigo, 2012). “No entanto se ocorrer um desequilíbrio entre estes mecanismos está a porta aberta a uma possível colonização e posterior infecção de um tracto urinário que era *per si*, estéril” (Matos, 2012).

São mecanismos de defesa do organismo:

- ✓ Propriedades antibacterianas da urina pela elevada concentração de ureia e ácidos orgânicos (osmolalidade) e pH ácido, que dificultam o crescimento bacteriano;
- ✓ Propriedades da mucosa do tracto urinário, os glicosaminoglicanos são substâncias mucóides secretadas pelo epitélio vesical, cuja função é recobrir os receptores celulares das fímbrias bacterianas, impedindo assim o principal mecanismo de agressão bacteriana, a adesão.
- ✓ Efeito mecânico da micção, por diluição e varredura, através do volume e fluxo da urina durante a micção;
- ✓ Resposta imune e inflamatória, com a presença de anticorpos que dificultam a aderência bacteriana, como IgA que se encontra nos fluidos uretral e vesical com capacidade de bloquear os receptores das fímbrias das bactérias;

- ✓ Integridade anatómica e funcional das vias urinárias, que contribuem como mecanismo de anti-refluxo;
- ✓ Tamanho e estrutura do patógeno, quanto maior o inóculo que alcança o rim, maior a hipótese de contrair infecção. A medula renal é altamente susceptível a infecção por baixas contagens bacterianas, ocorrendo o inverso no córtex renal.

1.3.1 – Estirpes bacterianas mais frequentes

Segundo o estudo de Narciso e colegas, os principais agentes responsáveis pelas infecções do tracto urinário na comunidade são: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* e leveduras, particularmente da espécie *Candida*. Assim, conforme se pode verificar no próximo quadro a “*Escherichia coli*, foi responsável por 75,9 % das ITU não complicadas em Portugal” (Narciso et al, 2011).

Quadro Nº 6

Bactérias uropatogénicas isoladas de urinas provenientes de mulheres
com cistites não complicadas

Bactérias Responsáveis	Total de amostras (577) Percentagem (%) de casos
<i>Escherichia coli</i>	75,9%
<i>Klebsiella spp.</i>	8,7%
<i>Proteus spp.</i>	4,2%
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	2,6%
<i>Enterococcus spp.</i>	2,7%

<i>Streptococcus agalactiae</i>	1,7%
<i>Enterobacter spp.</i>	1,3%
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,8%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,5%

Estudo de susceptibilidade aos antibióticos de bactérias responsáveis por cistites não complicadas: estudo comparativo dos isolados de 2008 e 2010 - Laboratório de Microbiologia, Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa (Narciso et al., 2011)

1.3.2 - Factores de Virulência

Algumas bactérias utilizam estruturas e estratégias para ultrapassar o sistema de defesa do hospedeiro e causar infecção. Essas estratégias estão relacionadas com a capacidade de colonização do microrganismo e com a capacidade de provocar lesões no organismo.

Determinadas características bacterianas favorecem esse processo, como:

- ✓ Capacidade de colonizar as áreas periuretrais;
- ✓ Fímbrias ou adesinas – estruturas que permitem a adesão ao epitélio uretral e vesical.

São um pré-requisito para a infecção. São as adesinas, que determinam a capacidade de adesão. As adesinas precisam de interagir com os receptores de membrana ou com as proteínas da matriz extracelular para que haja adesão. São também responsáveis, pela transmissão de informação genética a outras bactérias via ADN dos plasmídeos. Existem vários tipos de fímbrias ou pili (apêndices semelhantes a cabelos na superfície da célula que facilitam a adesão bacteriana à mucosa do tracto urinário, assim como a sua progressão):

- Tipo I e Tipo II com funções adesivas à célula do hospedeiro;
- Tipo III que introduz factores de virulência nas células alvo e são activadas a partir do contacto com as mesmas;

- Tipo IV de secreção activa para o meio ambiente periférico.

Os pili também podem ser classificados com base nas suas propriedades adesivas sobre as células sanguíneas:

- Pili com hemaglutinação inibida pela manose (manose sensíveis)-
HAMS
- Pili com hemaglutinação não inibida pela manose (manose resistentes)-
HAMR.

Os pili manose sensíveis, designados Tipo I, são habitualmente encontrados em microrganismos Gram-negativos tais como *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Shigella*, *Salmonella* entre outros. Exercem actividade aglutinante sobre as hemácias, cuja superfície da membrana é rica em receptores de D-manose. São frequentemente encontradas em isolados de *E.Coli* enteropatogênicos e uropatogênicos.

Os pili manose resistentes, constituem um grupo heterogéneo de estruturas bacterianas que se ligam a diferentes carboidratos, excepto à manose. Destacam-se os pili P, presentes nos isolados uropatogênicos de *E.Coli*, que reconhecem os receptores ricos em galactose, presentes em hemácias humanas do grupo sanguíneo P e nas células do urotélio.

- ✓ Cápsula (Antigénio capsular K) – confere às bactérias uma camada protectora e resistente à fagocitose, evita o ataque dos bacteriófagos e permite ainda a adesão da bactéria às células do hospedeiro. O antigénio K está geralmente associado a infecções altas do tracto urinário.
- ✓ Hemolisina – proteína citotóxica que provoca a lise dos eritrócitos. As hemolisinas presentes em estirpes de uropatógenos estão sob controlo genético, localizado quer nos cromossomas quer nos plasmídeos. Muitas hemolisinas actuam de uma forma mais generalizada, como toxinas agressoras de membrana. Tem uma actividade lítica.

- ✓ Urease – associada à capacidade de causar pielonefrites e cálculos renais (transforma a ureia em amónia), tornando a urina alcalina.
- ✓ Flagelo (Antigénio H) responsável pela motilidade e quimiotaxia bacteriana
- ✓ Lipopolissacarídeo (Antigénio O) – contribui para a integridade estrutural da bactéria, protegendo-a de certos tipos de ataques químicos. São responsáveis pela resposta inflamatória local e pelos sinais e sintomas constitucionais. Reduzem o peristaltismo dos ureteres facilitando a ascensão bacteriana.
- ✓ Produzem as β -lactamases, enzimas que catalisam a hidrólise do anel β -lactâmico, impossibilitando a actividade antimicrobiana. São produzidas por algumas bactérias e são as responsáveis pela resistência a antibióticos β -lactâmicos. Existem três mecanismos básicos de resistência aos β -lactâmicos:
 - Alteração do sítio de ligação, que no caso seriam as proteínas ligadoras de penicilina (PBPs);
 - Alteração da permeabilidade da membrana externa bacteriana
 - Degradação do fármaco através da produção de β -lactamases.

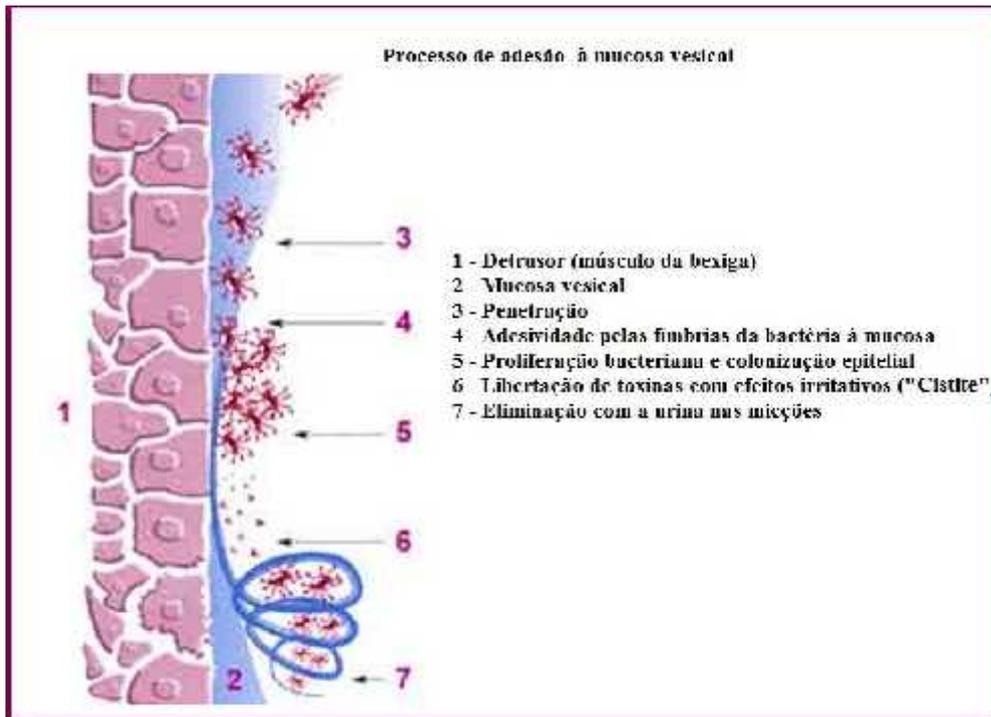


Figura 1: Processo de adesão das bactérias à mucosa

Disponível em <http://www.uro.com.br/itu.htm>

Escherichia Coli

A *Escherichia Coli*, é um bacilo Gram-negativo, anaeróbio facultativo, membro da família Enterobacteriaceae. Existem vários subtipos patogénicos, o subtipo responsável por mais de 80 % das infecções urinárias é o UPEC – “*Uropathogenic E.coli*”.



Figura 2: *Echerichia coli*

Disponível em: <http://artsonearth.com/2011/05/e-coli-bacterium-under-microscope.html>

Um dos factores de virulência melhor estudado na *Echerichia Coli* é o pili Tipo I, também conhecidos como manose-sensitivos porque aderem aos receptores de manose na superfície celular do intestino, do intróito vaginal e do urotélio. “Esta capacidade de adesão vai permitir a invasão das células epiteliais, para iniciar o processo infeccioso, através da criação de biofilmes ou colónias que, quando não são expulsas pelo fluxo urinário, permanecem protegidas da acção antimicrobiana e das células imunitárias” (Trigo, 2012).

O factor necrotizante tipo 1 é outro factor de virulência da *E.Coli*, desempenha um papel importante na passagem da *Escherichia Coli* para a corrente sanguínea. Tem a capacidade de penetrar na célula do hospedeiro levando à necrose ou apoptose em função da sua concentração. Por um lado, promove a degradação do epitélio do sistema urinário e por outro inibe acção dos neutrófilos, contribuindo para a manutenção e disseminação da bactéria nos tecidos.

Klebsiella pneumoniae

A *Klebsiella pneumoniae*, é um membro da família das Enterobacteriaceae. É um bastonete Gram-negativo, encapsulado e anaeróbio facultativo. A sua superfície celular expressa normalmente dois tipos de antigénios, o antigénio O (lipopolissacarídeo) e o antigénio K (polissacarídeo capsular), que contribuem para a sua patogenicidade. Nas últimas duas décadas, a incidência de infecção causada por castas multirresistentes tem aumentado e tem sido causa importante de infecções hospitalares adquiridas, especialmente no período neonatal. No estudo realizado por (Mendo et al., 2008) cerca de 6% das amostras, estavam infectadas por esta bactéria.

Proteus spp

Como o *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii* e *Providencia rettgeri*, hidrolizam a ureia formando amónia, a urina de paciente afectado por estas bactérias, pode sofrer alcalinização, o que irá favorecer a formação de cálculos, devido à diminuição da solubilidade do cálcio. O *Proteus spp.*, tem a capacidade de produzir elevados níveis de urease. Se a infecção não for tratada, esta bactéria promove a formação de cálculos e é causa de recidiva de muitas ITUs após o tratamento com antibiótico. No estudo de Narciso e colegas, (2011) encontrava-se presente em 4,2% das amostras.

Staphylococcus saprophyticus

O *Staphylococcus saprophyticus* é uma bactéria Gram-positivo, imóvel, anaeróbia facultativa, que está presente na microflora comensal da pele, na região periuretral e nas mucosas do tracto genito-urinário. A seguir à *Escherichia coli* é o agente mais comum de infecção urinária em mulheres na faixa dos 20 aos 40 anos; no homem a sua presença torna-se mais evidente a partir dos 50 anos. Esta bactéria tem a capacidade de poder aderir às células do aparelho urinário devido a presença de proteínas com propriedades de adesinas/hemaglutininas. Assim, é um agente patogénico oportunista, principalmente em mulheres jovens, sexualmente activas. É frequentemente agente de cistites e pielonefrites.

Enterococcus spp.

Os *Enterococcus* são cocos Gram-positivo, comensais do aparelho gastro-intestinal e genito-urinário. Existem 14 espécies descritas de *Enterococcus spp.*, sendo o *E. faecalis* e o *E. faecium* as duas que normalmente promovem a colonização e infecção em humanos. Actualmente é reconhecida a resistência intrínseca aos antimicrobianos mais utilizados, como: aminoglicosídeos, monobactâmicos, cefalosporinas, lincosamidas, penicilinas.

Streptococcus agalactiae

São estreptococos do grupo B e como características morfológicas apresentam as mesmas comuns ao género *Streptococcus*. Podem colonizar o tracto genital feminino. Os *Streptococcus* do grupo B, são também conhecidos como *Streptococcus agalactiae*, durante muito tempo foi considerado um agente patogénico dos animais domésticos, causando a mastite em vacas. Actualmente o *S. agalactiae* é mais conhecido como causador da infecção pós-parto e como a causa mais comum de sepsis neonatal. Estreptococos do grupo B podem colonizar o tracto gastrointestinal e vaginal em mulheres saudáveis, com taxas que variam de 15% a 45%. Assim, os recém-nascidos podem adquirir o organismo verticalmente no útero ou durante o parto na passagem pelo canal vaginal. Embora a taxa de transmissão de mães colonizadas com *S. agalactiae* a recém-nascidos de parto vaginal é de aproximadamente 50%, apenas 1-2% dos recém-nascidos colonizados passam a desenvolver a doença estreptocócica.

Enterobacter spp.

Pertence à família Enterobacteriaceae, e podem facilmente ser diferenciados do género *Klebsiella* por serem móveis e geralmente são urease negativos e ornitina descarboxilase positivos. São bactérias Gram-negativo, anaeróbias facultativas, geralmente encontradas na pele humana, no tracto intestinal, urinário e respiratório de humanos e de animais. O rápido aparecimento de resistências a múltiplos fármacos tem sido documentado em pacientes individuais durante a terapia e em populações e ambientes com forte pressão selectiva de agentes antimicrobianos, em especial as cefalosporinas. As opções terapêuticas para pacientes infectados com castas multi-resistentes tornaram-se muito limitadas.

Staphylococcus aureus

O *Staphylococcus aureus* é considerado um patógeno oportunista e está associado frequentemente a infecções adquiridas na comunidade e no ambiente hospitalar. As infecções mais comuns envolvem a pele (celulite, impetigo) e feridas em locais diversos. Episódios mais graves, como bacteriemia, pneumonia, osteomielite, endocardite, miocardite, pericardite e meningite, também podem ocorrer.

Em 1960, a metilina foi lançada no mercado como alternativa terapêutica para cepas produtoras de penicilinase, uma vez que esse fármaco não sofre acção dessa enzima. Porém, já em 1961, relatos de cepas também resistentes à metilina passaram a ser descritos e foram identificados os denominados *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina (MRSA).

Pseudomonas aeruginosa

É uma bactéria Gram-negativo, aeróbia, baciliforme. O seu ambiente de origem é o solo e a água, mas é capaz de viver mesmo em ambientes hostis. É uma bactéria patogénica oportunista, ou seja, que raramente causa doenças num sistema imunológico saudável, mas explora eventuais fraquezas do organismo para estabelecer um quadro de infecção. Essa característica, associada à sua resistência natural a um grande número de antibióticos tem sido motivo de preocupações, dado tratar-se de um microrganismo de difícil erradicação e com elevada resistência intrínseca e adquirida. A importância clínica da infecção por *P. aeruginosa* é a sua múltipla resistência a grande número de antibióticos utilizados na prática clínica. A resistência desta bactéria acontece, devido ao fácil intercâmbio de material genético, que ocorre de forma natural intra ou interespecies entre os bacilos Gram-negativos.

Foram caracterizados sete sistemas de bombas de efluxo, os quais contribuem para o desenvolvimento de fenótipos de multi-resistência às classes de antibióticos clinicamente mais relevantes. Esses sistemas têm como base a abertura de um canal que atravessa as

membranas interna e externa da bactéria, permitindo a remoção de moléculas para o exterior celular. O genoma de *P. aeruginosa* contém genes que codificam os sistemas de efluxo. Assim, a capacidade que a *P. aeruginosa* possui de tornar-se resistente durante o tratamento ao antibiótico é inerente à espécie e muitas vezes, inevitável.

Serratia marcescens

Pertence à família Enterobacteriaceae, é um bacilo Gram-negativo, anaeróbio facultativo. No entanto, devido à virulência potencial de espécies de *Serratia*, é importante que esses microrganismos sejam separados do grupo *Enterobacter*. A *Serratia marcescens* está normalmente associada a infecções nosocomiais. Em adultos hospitalizados, é responsável por aproximadamente 2 % das infecções nosocomiais do tracto respiratório, do tracto urinário, das feridas cirúrgicas, da pele e das mucosas. Nas crianças, está muitas vezes associada a patologias do sistema gastrointestinal.

1.3.3 – Diversos mecanismos de resistência Bacteriana

Pode definir-se resistência microbiana quando um microrganismo é resistente a uma ou mais classes de antimicrobianos.

Sob a perspectiva laboratorial, pode considerar-se que existe resistência microbiana aquando o crescimento de um microrganismo *in vitro* na presença de gradientes crescentes de concentração de antimicrobianos, ou quando estes se mostram resistentes a duas ou mais classes de fármacos cuja função seria interferir com as suas funções de crescimento e às quais seriam habitualmente sensíveis.

Pode distinguir-se os seguintes tipos de resistências:

- ✓ Resistência natural: a bactéria é resistente ao antibiótico porque esta não possui o local sobre o qual este exerce a sua actividade;

- ✓ Resistência intrínseca: quando as bactérias possuem uma concentração mínima inibitória para um determinado antimicrobiano superior à que inibe normalmente outras bactérias de características similares.
- ✓ Resistência adquirida: supõe o desenvolvimento ou aquisição de um mecanismo de resistência. Pode adquirir-se por mutação de genes já existentes, ganho de material genético exógeno, por transformação, transdução e conjugação ou por mutação do material genético adquirido.

Têm sido propostos vários mecanismos para explicar a resistência microbiana, são de destacar os seguintes:

- ✓ A inativação do antimicrobiano pela destruição ou modificação do mesmo;
- ✓ A alteração do local de acção do antimicrobiano; assim, um gene transportado por plasmídeo ou por transposon (são sequências de ADN móveis que podem se auto-replicar num determinado genoma e podem ou não deixar uma cópia no local antigo onde estavam. Os transposons são também conhecidos por genes saltadores ou sequências de inserção) codificam uma enzima que inactiva os alvos ou altera o local de ligação dos antimicrobianos.
- ✓ A diminuição da concentração intracelular do antimicrobiano por impermeabilização da membrana celular ou devido às bombas de efluxo presentes nos microrganismos.
- ✓ As bombas de efluxo fazem com que o antibiótico seja rapidamente bombeado para fora da bactéria, diminuindo significativamente a sua eficácia.

Assim, o modo mais comum é a inativação enzimática do antibiótico. Uma enzima celular existente é modificada para reagir com o antibiótico, de tal forma que o antibiótico, já modificado pela acção da enzima não afecta o microrganismo. Também a alteração do local alvo dos antibióticos é utilizada por muitas bactérias. Estes e outros mecanismos são mostrados no esquema abaixo.

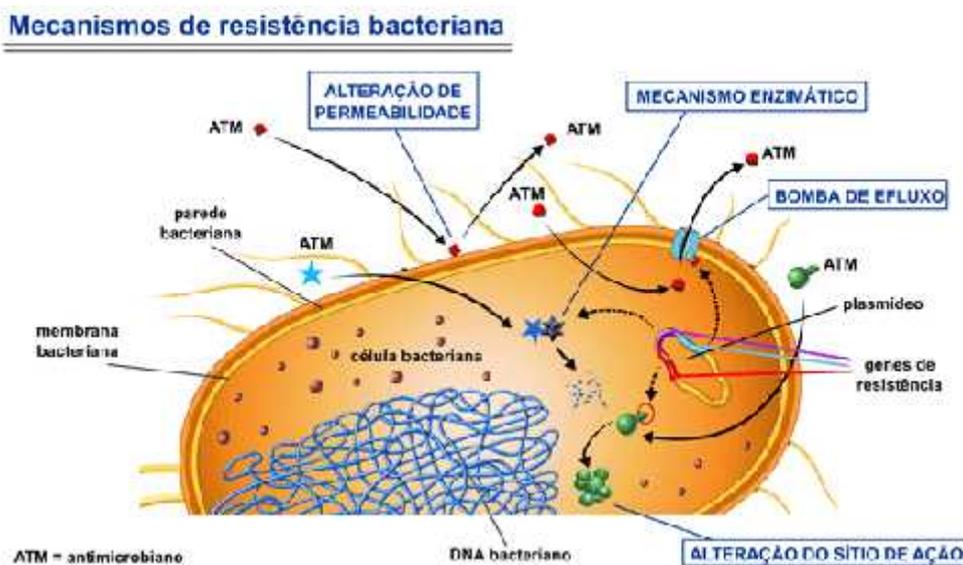


Figura 3: Mecanismos de resistência bacteriana.

Disponível em:

http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controlere/rede_rm/cursos/rm_controlere/opus_web/modulo3/pop_mecanismo.htm

As bombas de efluxo

A maioria dos mecanismos de protecção bacteriana actua contra a chegada indesejada de moléculas prejudiciais à célula e é governada por um mecanismo de transporte activo para o exterior celular, por meio de um sistema que é denominado por bomba de efluxo. Assim este sistema é responsável pela expulsão de elementos indesejáveis para a bactéria. É também o responsável pela “impermeabilidade”.

A principal função das bombas de efluxo é exportar substâncias tóxicas ou metabólitos secundários, assim como a excreção de moléculas sinalizadoras responsáveis pela comunicação celular. Os antibióticos estão entre esses compostos tóxicos e a extrusão dos mesmos compromete a eficácia terapêutica. Muitos genes codificadores de bombas de efluxo para múltiplos antimicrobianos são expressos especificamente, o que vai conferir uma resistência intrínseca aos mesmos.

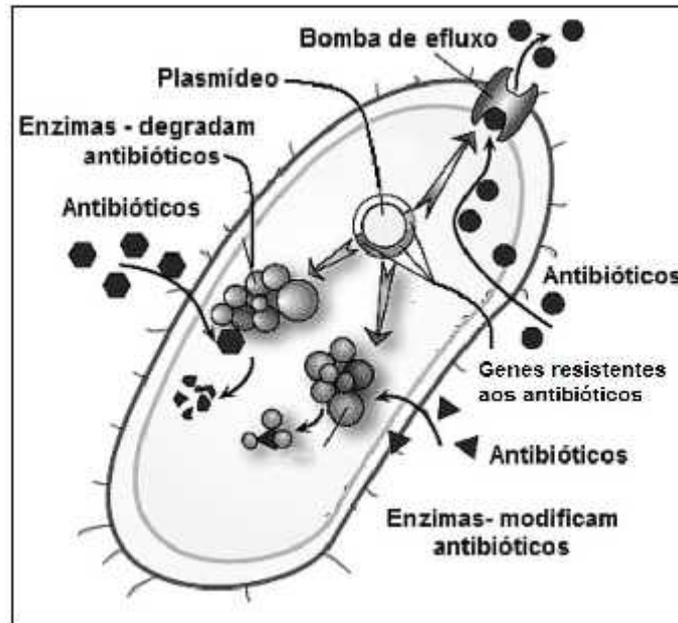


Figura 4: Mecanismo de resistência bacteriana aos antibióticos - (Adaptado de Todar, 2011)

A grande maioria dos mecanismos de resistência são codificados por plasmídeos (no citoplasma das bactérias existem moléculas de ADN, são circulares, menores que um cromossoma, cujos genes não determinam características essenciais, porém, muitas vezes, conferem vantagens selectivas às células que os possuem. São capazes de se reproduzir independentemente do ADN cromossómico), os quais são potencialmente transmissores para outras bactérias. Se olharmos para o desenho no sentido horário. Às 14:00, as bombas de efluxo têm alta afinidade com os sistemas de transporte reverso, localizado na membrana que transporta o antibiótico para fora da célula. Se olharmos no sentido horário às 18:00 uma enzima específica modifica o antibiótico de uma maneira que ele vai perder a sua actividade. Se olharmos no sentido horário das 21:00: a produção de uma enzima vai degradar o antibiótico, inactivando-o. Assim, por exemplo, as penicilinas são um grupo de enzimas beta-lactamase, que decompõem o anel de - lactamase da molécula de penicilina.

Transferência de genes

O desenvolvimento da resistência numa bactéria pode ocorrer:

- ✓ Mutações, isto é, troca na sequência de bases num cromossoma, neste caso, designa-se resistência transmitida de forma vertical de uma geração para as seguintes;
- ✓ Transmissão de material genético extra-cromossómico proveniente de outras bactérias, neste caso, designa-se resistência transmitida horizontalmente, através de plasmídeos ou outro material genético móvel como integrões e transposões, este último permite não só a transmissão a outras gerações como também a outras espécies bacterianas. Neste tipo de transmissão as bactérias recebem material genético de outro microrganismo, passando a revelar a característica contida no gene adquirido.

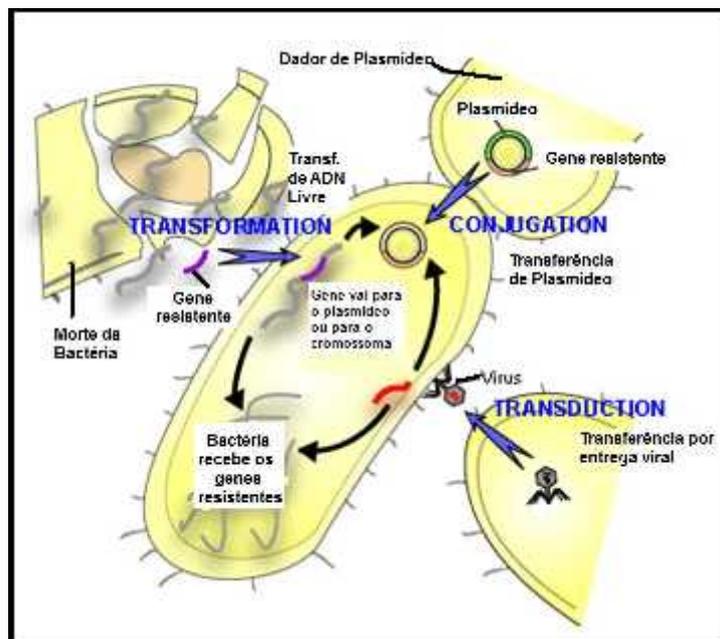


Figura 5: Os três mecanismos de resistência das bactérias aos antibióticos - transformação, transdução, ou conjugação (Adaptado de Todar, 2011).

Em casos de resistência adquirida, geralmente estão presentes estes 3 mecanismos transformação, transdução e conjugação, e por mutação do material genético adquirido.

1.3.4 -A importância da genética na luta contra as bactérias

Têm aumentado as evidências, que determinados factores genéticos podem influenciar a susceptibilidade de contrair infecções. Ao longo da evolução e como uma forma de perpetuação da espécie, os microrganismos aprenderam a utilizar os antígenos expressos nas nossas células como receptores, para melhor se fixarem.

Existem vários microrganismos patogénicos que apresentam estruturas antigénicas semelhantes e (ou) complementares com as dos grupos sanguíneos de humanos. Assim têm sido desenvolvidas várias pesquisas no sentido de estabelecer uma relação entre os grupos sanguíneos e a susceptibilidade do hospedeiro aos diversos patógenos, nomeadamente os patógenos que mais contribuem para as ITUs.

Foi demonstrado que os antígenos do sistema ABO podem ser encontrados em outros líquidos orgânicos, sob a forma álcool-solúvel (*glicolipídica*) ou hidrossolúvel (*glicoprotéica*). Uma alta proporção dos seres humanos apresenta estes antígenos na saliva, na secreção lacrimal, no plasma sanguíneo e no esperma. Estes indivíduos são ditos *secretores* dos antígenos ABO. O fenótipo secretor é dominante em relação ao não secretor, sendo os dois fenótipos determinados pelos genes autossómico *Se* (dominante) e *se* (recessivo). Indivíduos de composição genética *SeSe* (Homozigoto dominante) e *Sese* (heterozigoto) são secretores e indivíduos *sese* (Homozigoto recessivo), são não secretores.

Assim, segundo o estudo de D'Adamo e colegas (2009), os indivíduos ABH não-secretores correm maior risco para ITU recorrente e são mais propensos a desenvolver cicatrizes renais. Esta susceptibilidade é ainda maior entre o subgrupo de Lewis. O fenótipo

ABH secretor transmite uma medida de protecção, diminuindo em 50% o risco de ITU recorrente e a probabilidade de desenvolver cicatrizes renais. No estudo realizado por Ishitoya e colegas (2002), os resultados evidenciaram que o estado de “não-secretor” está associado com a susceptibilidade genética para a pielonefrite aguda não complicada, especialmente em mulheres na pré-menopausa.

As bactérias que possuem pili Tipo II aderem ao urotélio e também a antígenos do grupo sanguíneo tipo P. Isto deve-se à presença de antígenos deste grupo sanguíneo, na superfície de urotélio. Isso acontece devido à existência de uma similaridade antigénica entre bactérias Gram-negativas e o grupo sanguíneo P, ou outros grupos sanguíneos (Lewis, ABO).

Assim, a determinação de fenótipos relacionados aos grupos sanguíneos, serve como marcador, para as populações com risco de desenvolverem infecção urinária de repetição.

A proteína de Tamm-Horsfall (THP)

Sabe-se que a adesão dos uropatógenos à superfície do urotélio da bexiga é um pré-requisito para o estabelecimento da infecção vesical. A THP serve como um receptor solúvel para as fímbrias da *Escherichia coli* do Tipo I, ajudando assim as defesas do organismo a erradicar as bactérias do tracto urinário. Esta proteína é produzida pelos rins e está presente na urina; satura os receptores de manose do pili Tipo I e, portanto, dificulta a aderência microbiana ao epitélio, constituindo assim, outro factor de defesa. Alguns estudos têm demonstrado que altas concentrações da glicoproteína Tamm-Horsfall (THP) na urina, pode constituir “como um muco fixador” para as bactérias, o que poderá contribuir para melhorar o mecanismo anti-infeccioso, não imunológico do tracto urinário inferior.

Recentemente foi feita a correlação do facto, em crianças e pacientes idosos, que apresentavam níveis muito reduzidos da proteína (THP) na urina e tinham infecção no tracto urinário (ITU). Hess e colegas demonstraram que a proteína de Tamm-Horsfall da urina de

litiásicos apresenta uma deficiência na inibição da agregação de cristais, especialmente na presença de elevadas concentrações de sais e da própria proteína de Tamm-Horsfall, sugerindo que a mesma, originária de litiásicos, fosse mais propensa a polimerizar-se do que a de normais, prejudicando a sua habilidade em inibir a agregação de cristais. Portanto, quanto maior o grau de polimerização da proteína de Tamm-Horsfall menor a actividade inibitória da mesma.

Também um estudo efectuado com um microscópio electrónico de varrimento (MEV) mostrou que a proteína solubilizada adere às fímbrias do Tipo I e vai formar uma pseudo-cápsula ao redor da bactéria. Assim, considera-se que a glicoproteína urinária (THP) poderá ser a chave para melhorar as defesas do organismo e servir para impedir as fímbrias Tipo I de certas bactérias (como a *E. coli*) de aderir aos receptores uroteliais. Serão necessários estudos adicionais *in vitro* e *in vivo* para promover e verificar estas hipóteses.

1.4- Prevalência das ITU

A prevalência das ITU varia com o sexo e idade do paciente. “A incidência das ITU é maior no 1º ano de vida para todas as crianças (1%)” (Zorc, et al., 2005). “No caso de recém-nascidos e lactentes, tem sido observada uma maior prevalência no sexo masculino devido a uma maior incidência de malformações congénitas, especialmente na válvula da uretra posterior” (Maia, 2010).

“A partir deste período e durante toda a infância e principalmente na fase escolar, é o sexo feminino que regista uma maior prevalência das ITU e nota-se portanto, um decréscimo substancial no sexo masculino” (Maia, 2010).

Todos os estudos consultados apontaram para uma maior prevalência das ITU no género feminino. Esta prevalência está relacionada com factores anatómicos característicos do sexo feminino, nomeadamente, o comprimento da uretra que é mais curto e tem uma maior

proximidade com o ânus. Em consonância com esta realidade, estão os autores de *Robbins a Patologia Básica*, ao afirmarem que “as hipóteses de uma mulher contrair uma ITU são 10 vezes maiores do que os homens, porque a distância entre a bexiga urinária e a pele, na mulher é de apenas 5 cm, ao contrário do homem que é de cerca de 20 cm” (Kumar et al., 2008). A prevalência das ITU, na mulher, está também relacionada, com a idade, o início da actividade sexual, a frequência de actividade sexual e o tipo de contracepção utilizado. De facto, as pacientes do sexo feminino com bacteriúria assintomática apresentam um risco até 50% de desenvolverem uma infecção sintomática quando iniciam a actividade sexual ou durante a gravidez. Portanto a presença de bacteriúria na infância, define a população de risco em relação ao desenvolvimento de ITU na fase adulta.

“Na mulher idosa, as ITU, são mais frequentes devido às alterações tróficas do epitélio pela queda dos níveis hormonais, à atrofia de mucosa vaginal, à redução da capacidade vesical, à diminuição das secreções vaginais e à contaminação fecal” (Stamm, 2001); (Bass et al. 2003); (Narciso et al., 2011). É também de considerar, que as bactérias que causam ITU no idoso são, em geral, mais resistentes do que na população geral, porque estes já passaram por múltiplos processos de ITU ao longo da vida e habitualmente, foram tratados por repetidos ciclos de antibióticos que originaram a selecção de agentes patogénicos.

Segundo Correia e seus colegas, a população idosa está mais sujeita às infecções por Gram-negativos dos géneros *Proteus*, *Klebsiella*, *Serratia* e *Pseudomonas* e os pacientes com Diabetes Mellitus, devido às características da doença, estão mais predispostos a serem infectados por leveduras do género *Candida* ou por *Klebsiella* e *Enterobacter*.

“Em relação às ITU, o sexo masculino poderá considerar-se menos susceptível devido a alguns aspectos como, maior comprimento da uretra, maior fluxo urinário e a propriedade bactericida das secreções prostáticas” (Martins; Vitorino e Abreu, 2010); (Pereira, 2011). No entanto, quando os homens desenvolvem ITU, estas infecções estão normalmente associadas

a anomalias, que podem ser de carácter anatómico ou funcional, a doença prostática e/ou a instrumentalização do tracto urinário. “É de referir que em faixas etárias mais avançadas o sexo masculino volta a ficar mais sujeito às ITUs, devido à hiperplasia ou tumores da próstata” (Pereira, 2011).

1.4.1 - Grupos de Risco

Existem também os chamados grupos de risco, pela maior probabilidade de desenvolverem uma infecção do tracto urinário. Estão bem descritos na literatura e aponta-se com maior prevalência para as grávidas, os imunodeprimidos, como por exemplo, os doentes HIV positivos e doentes transplantados, os homossexuais masculinos, as profissionais do sexo e os idosos.

As Grávidas

“As grávidas estão mais sujeitas a desenvolver ITU, aliás, as infecções do tracto urinário (ITU) representam a infecção bacteriana mais comum na gravidez, devido às modificações funcionais e anatómicas no sistema urinário, (estas modificações podem persistir até 6 semanas após o parto) como a dilatação fisiológica do ureter e pélvis renal o que vai facilitar o refluxo, modificação da posição pélvica da bexiga para uma localização abdominal, relaxamento da musculatura lisa da bexiga e ureter pela acção da progesterona. Assim, estas modificações contribuem para a estase urinária e o crescimento bacteriano” (Rossi, 2003); (Schnarr, e Smaill, 2008). O risco da grávida desenvolver ITU aumenta com o tempo de gestação, sendo o risco associado a bacteriúria maior entre a 9^a e a 17^a semanas de gestação. “Também a glicosúria e a proteinúria que decorrem na gravidez, podem facilitar a colonização de bactérias no tracto urinário” (Bass et al. 2003).

Segundo estudos efectuados, “a prevalência de bacteriúria assintomática chega aos 10% e tem sido observada do início da gestação até ao final do 3º trimestre” (Thurman, et al, 2006); (Schnarr, e Smaill, 2008). Destas, “uma percentagem significativa, poderá evoluir para uma infecção sintomática” (Rico e Cruz, 2002). Podem também aparecer casos de pielonefrite e necrose papilar. “Tem sido normalmente associados a casos de prematuridade, baixo peso ao nascimento e aumento da mortalidade perinatal, além de uma maior morbidade materna” (Bass et al. 2003); (Rossi, 2003); (Thurman, et al, 2006); (Schnarr, e Smaill, 2008).

“Assim, é aconselhável a detecção precoce da bacteriúria na gestante, mesmo que assintomática, já que a infecção do tracto urinário na gestação é fonte de complicações maternas e perinatais” (Hooton e Stamm, 2009). “Dos agentes possíveis, a *Escherichia coli* (*E. coli*) é o uropatógeno mais comum, e é responsável por aproximadamente 80% dos casos” (Thurman, et al, 2006); (Schnarr, e Smaill, 2008).

O tratamento das ITU neste grupo de risco impõe a escolha de fármacos com menos toxicidade e cálculo da relação risco/benefício. “É de acentuar que as primeiras 4 semanas de gestação, e o período final da gestação, são os de maior risco, por ser maior a sensibilidade fetal” (Rico e Cruz, 2002).

Transplantados Renais

A prevalência das ITU após o transplante é cerca de 35% a 80% sendo o seu maior risco, nos primeiros 3 meses após o transplante. Os agentes infecciosos podem ser adquiridos a partir do rim do dador, do acto cirúrgico e do ambiente hospitalar. Segundo estudos efectuados em pacientes transplantados renais, a prevalência da ITU varia entre os 35% e em alguns casos, pode ir mesmo até aos 80%. “A maior incidência regista-se durante os 3 primeiros meses após o transplante” (Kumar et al., 1995).

Heilberg & Schor, (2003) realizaram um estudo prospectivo onde ficou demonstrado que 63% das infecções encontradas, em crianças recentemente transplantadas, estavam relacionadas com as ITUs e nessas, o agente etiológico mais frequente foi a *Escherichia coli* com (57%).

Também num estudo realizado em Espanha por García-Prado e colegas, (2009) com doentes transplantados, demonstrou que as infecções do tracto urinário eram responsáveis por 46,6% dos episódios infecciosos. Também neste estudo a *Escherichia coli*, foi o agente mais frequente.

Homossexuais Masculinos e portadores de HIV

“Um grupo que tem apresentado taxas preocupantes de infecção, são os homossexuais masculinos, este grupo está representado devido à prevalência de indivíduos que continuam a praticar sexo não protegido, (aliado ao facto de alguns desses indivíduos não serem circuncidados)” (Lopes & Tavares, 2004); Goodson (2009); (Moreira, 2010).

Também Breyer e colegas (2011) realizaram um estudo seccional e transversal com 1.830 homens homossexuais para perceber melhor qual a prevalência das ITU neste grupo. Os resultados mostraram que dos indivíduos que padeciam de ITU, 17,6% eram positivos para o HIV. Os autores consideraram também os indivíduos infectados com ITU classificada como moderada ou grave, e verificaram que a prevalência sobe para 33,2% e 11,4% respectivamente, se estes homens pertencerem ao grupo dos HIV positivos, quando comparados com HIV negativos a prevalência desce para 29,2% e 4,2% respectivamente. Os autores concluíram ainda que os indivíduos com uma baixa contagem de linfócitos CD4+ têm 2,5 vezes mais probabilidades de contrair ITU.

Mulheres Profissionais do sexo

Reviu-se também o estudo realizado por Ehinmidu e colegas (2003), efectuado entre a população residente no Zaire. O universo deste estudo foi muito abrangente; incluía estudantes universitários de 3 faculdades de ambos os sexos; homens e mulheres sem estudos académicos dentre a população em geral; comerciais do sexo do género feminino e camionistas, homens clientes das profissionais do sexo

Quadro N° 7		
Amostra do estudo		
(Adaptado de Ehinmidu, 2003)		
Pacientes	Homens	Mulheres
Estudantes de 3 Faculdades	45	45
Ilustrados (homens e mulheres sem instrução escolar)	15	15
Comerciais do sexo	-	15
Camionistas (clientes das comerciais do sexo)	15	-
Total da amostra	75	75

A amostra foi constituída por 15 participantes de cada sub-grupo. A idade média de todos os grupos foi de 30 anos (entre 19 e 45 anos). Foram obtidas 150 amostras de urina.

Quadro N° 8

Diferentes tipos de pacientes *versus* estirpe bacteriana

(Adaptado de Ehinmidu, 2003)

Pacientes	PS Aeruginosa	Staph. Aureus	E. Coli	Total (%)
Centro Politécnico	12	5	12	38 (18,5)
Faculdade de Educação ABU	18	12	3	33 (16,0)
Faculdade de Farmácia	8	11	10	29 (14,1)
Comerciais do sexo e homens clientes	22	20	21	63 (30,8)
Iletrados (homens e mulheres sem instrução escolar)	11	17	15	43 (20,8)
Total da amostra	80	65	61	206 (100,0)

Os dados recolhidos permitiram aos autores observar que as bactérias isoladas entre os estudantes das duas faculdades e as trabalhadoras do sexo, tiveram a maior prevalência de ITU e de resistência aos antibióticos, quando comparado com os outros grupos. Os autores sugerem que os dados apresentados estão em consonância com a frequência e facilidade que os estudantes e as profissionais do sexo, se auto medicam com antimicrobianos.

Idosos

A prevalência de ITU aumenta com a idade em ambos os sexos. No homem idoso, além da patologia prostática, a ITU pode decorrer do estreitamento uretral e de outras anomalias anatómicas. Na mulher idosa, a menopausa é um importante factor de risco associado a ITU. Os estrogénios contribuem para a manutenção do tónus da musculatura lisa da bexiga e da uretra, promove acumulação de glicogénio pelas células epiteliais o que

favorece a proliferação dos *Lactobacillus spp.* que reduzem o pH vaginal. Na menopausa o défice desta hormona promove o enfraquecimento da bexiga e o aumento do pH vaginal favorecendo o desenvolvimento de bacilos Gram- negativos.

Na mulher idosa, além da menopausa, alterações anatomo-funcionais da bexiga relacionadas com a multiparidade, o acumulo de infecções recorrentes, acabam também por aumentar a incidência de ITU nesta idade.

Para ambos os sexos, as patologias coexistentes como a Diabetes Mellitus, os acidentes vasculares cerebrais, a demência, as alterações na resposta imune, a hospitalização e instrumentalização mais frequentes também contribuem para a maior prevalência de ITU nesta faixa etária.

1.5– Critérios Metodológicos

O presente trabalho é constituído por uma revisão bibliográfica. Assim, foi efectuada uma intensa pesquisa na internet e na biblioteca da Faculdade, não só com a intenção de alargar o conhecimento, mas também, no sentido de melhor fundamentar o presente trabalho, através da revisão de artigos e estudos publicados.

Tendo em vista o tema em estudo, procedeu-se à recolha e selecção de determinados estudos, (que irão servir para caracterizar a epidemiologia da ITU em Portugal) por meio das seguintes palavras-chave:

- ✓ Infecção do Tracto Urinário em Portugal,
- ✓ Agentes Patogénicos mais Prevalentes,
- ✓ Susceptibilidade aos antimicrobianos,
- ✓ Tratamento Adequado.

Assim, depois de definidos os objectivos do trabalho, seleccionaram-se os autores que continham “Estudo de Caso” e que tinham como principal objectivo conhecer os agentes

patogénicos mais prevalentes das ITU, adquiridas na comunidade, qual era a susceptibilidade aos antimicrobianos e qual o tratamento mais adequado.

Assim, após se proceder ao enquadramento específico do tema em estudo e com o intuito de obter e analisar os dados relativamente à etiologia e à susceptibilidade aos antimicrobianos dos agentes patogénicos das infecções do tracto urinário em Portugal, tomaram-se como base de referência alguns trabalhos que pareceram mais significativos.

Assim, tendo esses dados em conta, apresenta-se no próximo quadro, quais os estudos encontrados, identificados por: autor(es), o ano em que foi apresentado e o tema em discussão.

Quadro N° 9			
Estudos Seleccionados para Análise			
Autor(es)	Ano	Tema	Est. N°
Correia, et al.	2007	Etiologia das Infecções do Tracto Urinário e sua Susceptibilidade aos Antimicrobianos	1
Mendo, et al.	2008	Frequência de Infecções Urinárias em Ambulatório - dados de um laboratório de Lisboa.	2
Silva, et al.	2008	Bactérias uropatogénicas identificadas de cistites não complicadas de mulheres na comunidade.	3
Diaz	2009	Prevalência e resistência de Escherichia coli em ambulatório	4
Correia	2009	Infecções urinárias e susceptibilidade de uropatógenos aos antimicrobianos	5
Maia	2010	Etiologia das Infecções Urinárias e Susceptibilidade aos	6

		Antibióticos	
Teixeira	2010	Infecções do tracto urinário no litoral Alentejano – Etiologia e susceptibilidade aos antimicrobianos	7
Martins E Abreu	2010	Avaliação do perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos de microrganismos isolados em urina R. Vale Sousa e Tâmega	8
Narciso	2011	Mecanismos de resistência à fosfomicina em bactérias uropatogénicas	9
Narciso, et al.	2011	Susceptibilidade aos antibióticos de bactérias responsáveis por cistites não complicadas: estudo comparativo dos isolados de 2008 e 2010	10
Pereira	2011	Infecções urinárias causadas por <i>Klebsiella spp.</i> Em ambulatório	11
Rodrigues e Barroso	2011	Etiologia e sensibilidade bacteriana em infecções do tracto urinário – Guarda	12
Narciso et al.	2012	Infecções urinárias na comunidade: estudo multicêntrico	13
Trigo	2012	Infeção do tracto urinário e resistência aos antimicrobianos	14

É importante referir que todos os trabalhos (14) referidos no quadro anterior, tiveram como base, a análise de dados recolhidos pelos próprios autores, em trabalho de campo directo e servirão de base para fazer uma breve análise da epidemiologia da ITU em Portugal. Assim, e tendo por base a informação recolhida, traçamos em linhas gerais a panorâmica das

Infecções do Tracto Urinário em Portugal, a emergente resistência aos antibióticos e qual o tratamento mais adequado.

Revimos também outros estudos e artigos, que seleccionamos para servir de apoio para a fundamentação teórica dos temas em questão.

1.6– Epidemiologia – Dados relativos a Portugal

Até ao ano de 2007 encontrámos apenas um estudo publicado em Portugal sobre a etiologia e susceptibilidade das ITU. Desde então, a crescente resistência dos uropatógenos aos antimicrobianos tem despertado o interesse dos investigadores e incentivado a discussão sobre o tema em Portugal. Assim, começaram a aparecer mais estudos, que tem como objectivo, dar a conhecer quais são as bactérias mais prevalentes no país, qual a sua frequência e qual a sua susceptibilidade aos antimicrobianos.

Assim, apresentamos no quadro seguinte, qual o nº de amostras recolhidas positivas, a sua origem, espaço temporal decorrido e quais as estirpes mais frequentes. Identificamos os estudos com os números de 1 a 14, sendo o 1º estudo (o mais antigo, de 2007) e o 14º estudo, o mais recente de 2012.

Quadro N°10				
Estudos Seleccionados para Análise Por Estirpes				
Est. N°	A.R.P	Origem LAB.	Espaço Temporal Decorrido	Estirpes presentes mais frequentes %
1	572	1	1 Ano e 11 Meses	<i>Escherichia coli</i> 68,4%; <i>Klebsiella</i> 7,9%; <i>Pseudomonas Aeruginosa</i> 6,1%;

				<i>Proteus mirabilis</i> 5,2%.
2	385	1	6 Meses	<i>Escherichia coli</i> 63,6%; <i>Proteus spp.</i> 11,9%; <i>Enterococcus spp.</i> 7%; <i>Klebsiella spp.</i> 6%.
3	446	13	3 Meses	<i>Escherichia coli</i> 73,3%; <i>Proteus mirabilis</i> 8,3%; <i>Klebsiella pneumoniae</i> 5,2%; <i>Staphylococcus saprophyticus</i> 2,7%; <i>Enterococcus spp</i> 2,0%; <i>Streptococcus agalactiae</i> 2,0%; <i>Enterococcus faecalis</i> 1,4%; <i>Staphylococcus aureus</i> 0,9%.
4	1572	1	2 Meses	Novembro: <i>Escherichia coli</i> 52,5%; <i>Staphylococcus aureus</i> 9,0%; <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 8,7%; <i>Enterococcus faecalis</i> 8,5%; <i>Klebsiella spp.</i> 7,6%; <i>Proteus mirabilis</i> 3,8%; <i>Providencia spp</i> 3,5%. Dezembro: <i>Escherichia coli</i> 51,4%; <i>Klebsiella spp.</i> 13,3%; <i>Staphylococcus epidermis</i> 7,9%; <i>Enterococcus faecalis</i> 6,9%; <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 6,0%; <i>Proteus mirabilis</i> 5,1%; <i>Providencia spp</i> 4,2%.
5	1869 592* 1277**	1	4 Anos	<i>E. coli</i> - Internados 61,3% - Externos 70,0% <i>K. pneumoniae</i> - internados 6,9% - Externos 4,5% <i>P. aeruginosa</i> - Internados 13,2% - Externos 4,2% <i>P. mirabilis</i> - Internados 3,9% - Externos 4,5% <i>Enterococcus spp</i> ^a - Internados 3,2% - Externos 3,5%

				<i>Outras espécies</i> ^b - Internados 11,5% - Externos 13,3%
6	279	1	3 Meses	<i>E. coli</i> 56,8%; <i>Candida spp.</i> 11,4%; <i>Klebsiella spp.</i> 8,6%; <i>Enterococcus spp.</i> 5,38%; <i>Proteus mirabilis</i> 4,3%; <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 3,9%; <i>Staphylococcus aureus</i> 2,8%; <i>Acinetobacter spp.</i> 1,4%; <i>Streptococcus agalactine</i> 1,0%; Outros 3,9%
7	232 115» 117»» .	1	6 Meses	Resultados de 83 Casos População Adulta <i>E. coli</i> 38,1%; <i>Enterococcus faecalis</i> 8,3 %; <i>Klebsiella pneumoniae</i> 7,4%; <i>Fungos leveduriformes</i> 7,4% <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 4,9%; <i>Staphylococcus aureus</i> 3,3%; <i>Staphylococcus saprophyticus</i> 2,4%; <i>Proteus mirabilis</i> 1,6%;
8	1037	1	11 Meses	<i>Escherichia coli</i> 73,3%; <i>Proteus mirabilis</i> 7,6%; <i>Klebsiella pneumoniae</i> 7,5%; <i>Enterococcus faecalis</i> 3,5%; <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 3,1%; Outros 5,0%
9	533	10 País	2 Meses	<i>Escherichia coli</i> 82,33%; <i>Klebsiella pneumoniae</i> 6,77%; <i>Proteus mirabilis</i> 3,20%; <i>Klebsiella spp.</i> 2,44%; <i>Proteus spp.</i> 1,32%; <i>Enterobacter aerogenes</i> 0,75%; <i>Citrobacter koseri</i> 0,56%; <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 0,56%.
10	577	10 - País	2 Meses	<i>Escherichia coli</i> 75,9%; <i>Klebsiella spp.</i> 8,7%; <i>Proteus spp.</i> 4,2%; <i>Staphylococcus saprophyticus</i> 2,6%; <i>Enterococcus spp.</i> 2,7%;

				<i>Streptococcus agalactiae</i> 1,7%; <i>Enterobacter spp.</i> 1,3%; <i>Staphylococcus aureus</i> 0,8%; <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 0,5%
11	2057	1	6 Meses	<i>Escherichia coli</i> 57,6%, <i>Klebsiella spp.</i> 13,8% e <i>Proteus mirabilis</i> 4,8%
12	200		2002 E 2007	Ano de 2002 - <i>E. coli</i> 64%; <i>S. marcescens</i> 16%; <i>K. pneumoniae</i> 14%; <i>P. vulgaris</i> 2%; <i>E. faecalis</i> 2%. Ano de 2007 - <i>E. coli</i> com 66%; <i>P. aeruginosa</i> 14%; <i>P. stuartii</i> 8%; <i>K. pneumoniae</i> 8%; <i>P. mirabilis</i> 4%.
13	1020	10	2 Meses	<i>E. coli</i> 69,7%; <i>Klebsiella spp.</i> 9%; <i>Proteus spp.</i> 7%; <i>Enterococcus spp.</i> 4,2%; <i>Staphylococcus saprophyticus</i> 1,6%; <i>Streptococcus agalactiae</i> 1,6%; outros microrganismos 7%.
14	185	1	12 Meses	<i>E. coli</i> 85,5%; <i>Proteus mirabilis</i> 3,8%; <i>Citrobacter spp</i> 1,1%; <i>Klebsiella pneumoniae</i> 8,1%; <i>Klebsiella oxytoca</i> 0,5%; <i>Morganella morganni</i> 0,5%; <i>Streptococcus -hemolitico</i> 0,5%.

Legenda: A.R.P = Amostras Recolhidas Positivas; Origem LAB. = Laboratório de Origem

592* = Amostras provenientes de Doentes Internados; 1277** = Amostras proveniente do Doentes Externos; 115» = Foram classificadas como ITU associadas aos cuidados de saúde

(ITUACS); 117»» = Foram classificados como ITU da comunidade (ITUC).

Revisão por estudo/artigo

1º Estudo - (Correia, et al., 2007): Neste estudo os autores pretenderam conhecer melhor, quais os agentes etiológicos mais comuns da ITU e comparar o seu padrão de susceptibilidade aos antimicrobianos. A crescente resistência dos uropatógenos à antibioterapia habitual, tem vindo a tornar-se num problema emergente, em termos dos cuidados primários de saúde, onde a maioria das ITU é tratada de forma empírica. Neste estudo, o uropatógeno mais prevalente foi a *E.coli*, 68,4%.

Os autores ressaltaram a importância de se aplicar um tratamento adequado; que o mesmo deve estar relacionado com o padrão de susceptibilidade dos uropatógenos, mais prevalentes na região geográfica em que o paciente se insere.

Referiram ainda que em 2001 Portugal era o país europeu com a maior taxa de utilização de Quilonas. No entanto, dado o progressivo desenvolvimento de resistência bacteriana (certamente devido à exposição a concentrações crescentes das quinolonas) tem resultado em castas altamente resistentes de muitas espécies, tanto em meio hospitalar como na comunidade. Assim, os autores recomendam que não se deveriam utilizar estes fármacos como primeira linha de tratamento.

2º Estudo – (Mendo, et al., 2008): Neste estudo foram incluídos todos os indivíduos que obtiveram um resultado positivo na realização do exame bacteriológico da urina.

O estudo tinha 3 objectivos principais. Um dos objectivos do estudo agora revisto, foi determinar quais as bactérias mais frequentes. Os dados apresentados por estes autores estão em consonância com os outros estudos seleccionados, a bactéria *E. Coli* foi a responsável por 63,6% dos casos positivos, seguida pelo *Proteus spp.*, com 11,9%, a *Enterococcus spp.*, com 7% e a *Klebsiella spp.* com 6%.

O segundo objectivo foi identificar o género e faixa etária em que ocorrem o maior número de infecções urinárias. Verificou-se aqui também uma consonância com os outros estudos, (86,75%) dos doentes infectados, pertenciam a indivíduos do sexo feminino, contra (13,25%) do sexo masculino. As classes etárias em que se verificou a maior frequência de ITU são as dos 71-80 anos, com 22,1% (correspondendo 16,6% ao sexo feminino e 5,5% ao sexo masculino), 61-70 anos, com 13,8% (11,7% no sexo feminino e 2,1% no sexo masculino) e 81-90 anos com 11,7% (9,9% no sexo feminino e 1,8% no sexo masculino). No sexo feminino verificou-se uma frequência relativamente elevada de 10,6% e 11,4% nas classes etárias dos 21-30 anos e 31-40 anos, respectivamente. Estes valores estão em consonância com os dados apresentados noutros trabalhos, e estão relacionados com aumento da actividade sexual. Quanto aos valores apresentados para as faixas etárias mais elevadas, estão de acordo com o que se tem verificado na literatura. O aparecimento da menopausa e as alterações anatómo-funcionais.

O 3º objectivo consistia em quantificar a proporção de agentes etiológicos responsáveis pelas infecções urinárias. Também aqui, os resultados foram os espectáveis, as bactérias responsáveis pelas infecções do tracto urinário com maior frequência são a *Escherichia coli* (63,6 %), *Proteus spp.* (11,9 %), *Enterococcus spp.*(7%) e *Klebsiella spp.* (6%). No entanto os autores referem que a incidência do *Proteus spp.* (11,9%) estava mais alta do que tem sido referido na literatura.

3º Estudo – (Silva, et al., 2008): O objectivo deste estudo consistiu em conhecer a prevalência e a susceptibilidade aos antibióticos dos agentes patogénicos mais frequentes em cistites não complicadas de mulheres na comunidade. O objectivo deste estudo foi o de contribuir para o uso racional e adequado dos antibióticos.

Mais uma vez, os dados revelaram o que já se esperava, a maior prevalência da *Escherichia coli*, responsável por 70% a 85% das infecções urinárias adquiridas na comunidade e por 50% a 60% das infecções urinárias, em pacientes idosos institucionalizados.

Os antibióticos estudados foram os vulgarmente utilizados no tratamento das infecções urinárias como a amoxicilina, amoxicilina/ácido clavulânico, cefuroxima, fosfomicina, ciprofloxacina, norfloxacina, trimetoprim/sulfametoxazol e nitrofurantoína. Em relação à susceptibilidade aos antibióticos, o estudo revelou que 37,9% das estirpes de *E. coli* eram resistentes à amoxicilina, 23,5% ao trimetoprim/sulfametoxazol, 8,5% às fluorquinolonas e cerca de 5% das estirpes eram resistentes à associação amoxicilina/ácido clavulânico e à cefuroxima. Os níveis de resistência mais baixos foram determinados para a nitrofurantoína e fosfomicina, de 2,1% e 0,6% respectivamente.

Ainda em concordância com o estudo de susceptibilidade, os autores recomendam a fosfomicina trometamol como o antibiótico de primeira linha para o tratamento das cistites não complicadas. As razões de eleição deste fármaco prendem-se com a facilidade da toma (1 dose única) segundo os autores, assim garante-se o cumprimento terapêutico, evita o aparecimento de recidivas e a selecção de estirpes resistentes e tem uma eficácia igual ou superior aos tratamentos mais prolongados e permite obter níveis de antibiótico efectivo durante três dias.

4º Estudo – (Diaz, 2009): Como a resistência antimicrobiana tem aumentado significativamente em infecções adquiridas na comunidade, os objectivos deste estudo agora revisto foram: avaliar, em ambulatório, a prevalência de *E. coli* em pacientes com infecções do tracto urinário, verificar o perfil de resistência dos isolados de *E. coli*, recolhidos dos

pacientes com ITU, correlacionando com a presença dos respectivos determinantes genéticos; e por último, caracterizar filogeneticamente os isolados bacterianos seleccionados.

A autora verificou que a *E. Coli* é o principal microrganismo responsável por infecções urinárias, estava presente entre 50 a 55% dos casos. Também aqui, os dados obtidos sugerem que as infecções urinárias são mais comuns nas mulheres, uma vez que 67,4% a 75,4% das infecções urinárias foram em doentes do sexo feminino. Foram seleccionados 25 isolados de *E. Coli* resistentes ao Sulfametoxazol + Trimetoprim, procedendo por meio de técnicas de execução obrigatória em bacteriologia para determinar a sensibilidade do patógeno aos antimicrobianos, utilizou a técnica de Kirby.

Após realização de antibiogramas para vasta gama de antibióticos para as estirpes de *E. coli* responsáveis por infecções urinárias, os antibióticos que apresentaram mais resistência estão assinalados a vermelho.

Quadro Nº 11

Antibióticos testados para estirpes de *E. coli*.

Adaptado do estudo (Diaz, 2009)

PENICILINAS	Amoxicilina ; Piperacilina; Pivmecilinam
CEFALOSPORINAS	1ª Geração Cefatrizina ; Cefazolina
	2ª Geração Cefoxitina; Cefuroxima
	3ª Geração Cefodizina; Ceftadizina
	4ª Geração Cefepima
MONOBACTAMICOS	Aztreonamo
CARBAPENEMOS	Imipenemo
AMOXICILINA + ÁCIDO	Amoxicilina + Ácido clavulânico
AMINOGLICOSÍDEOS	Amicacina; Gentamicina; Isepamicina; Netilmicina; Tobramicina

QUINOLONAS		Norfloxacina; Ofloxacina; Ciprofloxacina; Lomefloxacina
SULFAMATOZAXOL	+	Sulfamatozaxol + Trimetoprim
TRIMETOPRIM		
NITROFURONAS		Nitrofurantoína

Nota: a **vermelho** estão os antibióticos para os quais, as estirpes de *E. coli* apresentaram mais resistências

A autora apresentou um gráfico, reproduzido em baixo, que reúne os quatro grupos de antibióticos, que tinham uma percentagem de resistência mais elevada. Resumidamente, o grupo das penicilinas e das cefalosporinas apresenta percentagens de resistência elevadas devido à presença das enzimas lactamases.



Figura 6: Gráfico representativo dos antibióticos que apresentaram mais resistências

à *E. coli* durante os três meses de estudo. Adaptado de (Diaz, 2009).

A autora sobre a variabilidade genética concluiu, que existe uma forte disseminação de genes de resistência a SULs e TMP na comunidade do distrito de Aveiro, o que poderá comprometer o uso destes antibióticos num futuro próximo

5º Estudo – (Correia, 2009): Com o objectivo de conhecer os agentes etiológicos mais comuns nas infecções urinárias e comparar o seu padrão de susceptibilidade aos antimicrobianos, para o mesmo agente etiológico, quer em doentes internados, quer em regime de ambulatório.

Segundo os autores, a maioria dos microrganismos são provenientes da própria flora intestinal, o agente causal é na maioria das vezes a bactéria *Escherichia coli*, que é responsável por 80 a 85% dos episódios de cistite aguda não complicada.

Os autores referem ainda, que na ITU complicada a *Escherichia coli*, continua a ser o agente patogénico mais isolado mas também são frequentes: - *Enterococcus spp.*, *Klebsiella spp.*, *P. mirabilis* e *Streptococcus spp.*, assim como *Pseudomonas aeruginosa*.

Referem ainda que a população mais idosa está mais sujeita às infecções por Gram-negativos dos géneros *Proteus*, *Klebsiella*, *Serratia* e *Pseudomonas*. Os pacientes com *diabetes mellitus* devido às características da doença, estão mais predispostos a serem infectados por leveduras do género *Candida* ou por *Klebsiella* e *Enterobacter*.

Os autores deste trabalho manifestaram grande preocupação pela aquisição de resistência aos antibióticos mais utilizados, por parte de várias patógenos e referem exemplos de patógenos resistentes à escala mundial: *S. aureus* resistentes à metilina (MRSA) ou apresentando susceptibilidade diminuída à vancomicina, *Enterococcus* resistentes à vancomicina (VRE), estirpes multirresistentes de *Pneumococcus*, bactérias Gram-negativas produtoras de -lactamases de espectro alargado, *Meningococcus* com susceptibilidade diminuída à penicilina. Os autores informam ainda, que em Portugal o organismo responsável por recolher e organizar e analisar os dados de resistência aos antimicrobianos, é o Instituto Nacional de Saúde Pública Ricardo Jorge.

6º Estudo – (Maia, 2010): O objectivo deste estudo foi conhecer a prevalência dos agentes envolvidos nas ITUs no CHPVVC e o seu respectivo padrão de sensibilidade aos antimicrobianos. Para tal foram analisadas 874 amostras de urina, de indivíduos de ambos os sexos, com idades compreendidas entre os 0 e os 96 anos e provenientes de todos os serviços do hospital (internamento, consulta, urgência).

Foram isolados 279 microrganismos e observou-se uma predominância de exames bacteriológicos positivos em mulheres com idade superior a 50 anos (45,90%) e em amostras provenientes do serviço de medicina (32,92%). Segundo os resultados obtidos o microrganismo mais comum em todos os serviços foi a *Escherichia coli* (56,84%) Os dados relativamente à *Candida spp.*, revelaram uma prevalência muito significativa nos serviços de medicina (10,03%).

Relativamente ao padrão de susceptibilidade o autor observou a presença de mais resistências em isolados de proveniência hospitalar (internamentos). Em função do grande número de resistências encontradas, os autores recomendam a realização do exame bacteriológico de urina e do teste de susceptibilidade aos antimicrobianos principalmente em doentes com risco de contrair estirpes com múltiplas resistências. Assim, segundo os resultados obtidos, o autor concluiu que a Vancomicina é um dos antimicrobianos mais eficiente para Gram-positivos assim como a Amicacina e o Imipenemo para Gram-negativos, nomeadamente da família Enterobactereaceae.

7º Estudo - (Teixeira, 2010): O objectivo do trabalho foi conhecer os agentes patogénicos implicados na etiologia das ITU numa área geográfica abrangida por uma unidade hospitalar recente (Hospital do Litoral Alentejano), procedendo a um levantamento e análise de dados etiológicos e de susceptibilidade aos antimicrobianos.

Foram consideradas 232 colheitas positivas, destas, 115 foram classificadas como ITU associadas aos cuidados de saúde (ITUACS) e 117 como ITU da comunidade (ITUC). A maioria da população estudada tinha mais de 50 anos, com excepção de uma população de jovens entre 0 e 19 anos e constituíram um grupo à parte.

O agente etiológico mais frequente foi *E. coli*. No entanto, para os pacientes provenientes de ITUACS, outros agentes para além de *E. coli* foram mais frequentes e, para este grupo e para ITUC, predominaram no sexo masculino. Os valores de taxas de resistência aos antimicrobianos mais utilizados no tratamento deste tipo de infecções (nomeadamente fluoroquinolonas, -lactâmicos e trimetoprim-sulfametoxazol, são preocupantes e contrariam os indicados por outros estudos, e por isso devem ser alvo de correcção, porque os valores encontrados são muito superiores aos recomendados como limite de utilização.

8º Estudo - (Martins; Vitorino e Abreu, 2010): O objectivo deste estudo foi determinar a etiologia das infecções do tracto urinário e a sua susceptibilidade aos antimicrobianos na região do Vale do Sousa e Tâmega. Destas, 1037 (5,6%) amostras foram positivas. Das uroculturas positivas, 18,3% foram provenientes do sexo masculino e 81,7% do sexo feminino. Nos exames bacteriológicos positivos, foram encontradas 23 estirpes diferentes de microrganismos, sendo o mais frequente *Escherichia coli*, seguida do *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* e *Pseudomonas aeruginosa*. Os resultados do estudo demonstraram que na região do Vale do Sousa e Tâmega a *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* e *Klebsiella pneumoniae* são os três principais microrganismos causadores de ITUs na comunidade, os resultados estão de acordo com outro estudo feito em Portugal. Contudo, a realização da urocultura com o respectivo antibiograma nunca deverá ser descartada, pois garante a escolha do antimicrobiano mais adequado, limitando os custos e efeitos adversos destes fármacos e prolongando a sua eficácia impedindo a selecção de estirpes resistentes.

9º Estudo - (Narciso, 2011): Este estudo teve como objectivo conhecer e caracterizar os mecanismos de resistência à fosfomicina, assim como a resistência associada a outros antibióticos, de modo a explicar e viabilizar este antibiótico como alternativa no tratamento de infecções urinárias.

Mais uma vez, os dados recolhidos evidenciaram que o principal agente responsável pelas ITU quer na comunidade, quer no hospital foi *E. coli*. Os dados recolhidos também demonstraram que a resistência à ciprofloxacina foi superior a 15%. Assim, o autor reafirma a necessidade de haver uma reavaliação do uso de fluoroquinolonas no tratamento da ITU.

O autor deste estudo, também adiantou que a fosfomicina é um antibiótico que pode vir a desempenhar um papel relevante, essencialmente devido ao aumento das resistências a várias outras classes de antibióticos e relembra que a maioria das guidelines urológicas já recomenda a sua utilização para estas patologias. Os dados deste estudo também revelaram que no grupo heterogéneo de 533 bactérias, a susceptibilidade à fosfomicina foi superior a 90%. Assim, o autor concluiu que no que diz respeito aos microrganismos Portugal segue a tendência mundial, a *E. Coli* continua a ser responsável por mais de 80% das infecções. E em relação à fosfomicina não apresenta resistência cruzada com outras classes de antibióticos, assim estes factores demonstram que a fosfomicina pode ser uma alternativa, não só nas ITUs mas também para além destas infecções.

10º Estudo - (Narciso et al., 2011): O objectivo deste estudo consistiu em avaliar a evolução da resistência aos antibióticos usados no tratamento de infecções urinárias, em bactérias isoladas de urinas de mulheres com cistites não complicadas na comunidade. O estudo da susceptibilidade aos antibióticos foi efectuado em 10 Laboratórios de Análises Clínicas de prestação de serviços à comunidade situados em diferentes regiões de Portugal. Os

Antibióticos estudados foram: amoxicilina, amoxicilina/ácido clavulânico, ciprofloxacina, cefuroxima, fosfomicina, nitrofurantoína e trimetoprim/sulfametoxazol.

Os resultados deste estudo revelaram que a *E. coli* continua a ser o agente mais prevalente em cistites não complicadas em mulheres, com 75,9% do total de isolamentos, o 2º agente mais prevalente é agora a *Klebsiella spp.*, com uma vantagem em relação a *Proteus spp.*, porque produz factores de virulência específicos. Nos resultados deste trabalho verificou-se ainda um aumento gradual das resistências na maioria dos antibióticos, principalmente em relação à ciprofloxacina e à associação amoxicilina/ácido clavulânico.

11º Estudo - (Pereira, 2011): Neste estudo determinou-se a frequência dos microrganismos causadores de ITU adquiridas em ambulatório, e a susceptibilidade de *Klebsiella spp.*, aos antimicrobianos, durante 6 meses num laboratório em Aveiro.

Em relação à susceptibilidade aos antimicrobianos, verificou-se que a totalidade dos isolados de *Klebsiella spp.*, recolhidos neste estudo apresentou resistência à amoxicilina e elevada frequência de resistência aos antibióticos Amoxicilina+Ácido Clavulânico e Sulfametoxazol+Trimetoprim. Deste modo, o autor sugere que o uso frequente e irracional destes fármacos no tratamento empírico das ITU tem contribuído para o aumento da resistência bacteriana.

12º Estudo - (Rodrigues e Barroso, 2011): O objectivo deste trabalho, foi o de conhecer o comportamento das estirpes mais prevalentes que provocam infecções do tracto urinário e avaliar se, se manifesta alguma evolução das suas resistências aos antibióticos em períodos temporais distintos. Para tal, os autores analisaram 200 uroculturas: 63% da amostra provinha de indivíduos internados e os restantes 37% eram oriundos de doentes da consulta. As três estirpes com maior predominância foram: a *Escherichia coli*, com 65%, seguida da *Klebsiella pneumoniae* com 11% e da *Serratia marcescens* com 8%.

Segundo os autores, a presença da *S. marcescens* nos doentes com idade igual ou inferior a 15 anos, perfazendo 13,6% das bactérias isoladas, é um valor elevado, quando comparado com outros estudos realizados em crianças, que apontam o *P. mirabilis* como a segunda bactéria mais prevalente nesta faixa etária. Ainda dentro do universo destas três bactérias, os autores constataram que a *S. marcescens* é a bactéria que apresenta maiores resistências, provavelmente devido a ser uma bactéria eminentemente associada a infecções hospitalares.

13º Estudo - (Narciso et. al., 2012): O objectivo deste estudo foi conhecer a etiologia da infecção urinária na comunidade em Portugal e a susceptibilidade aos antibióticos. Foram analisadas 1020 urinas, provenientes de 10 Laboratórios de Análises clínicas. A maioria das urinas estudadas pertenciam a mulheres, 87,45% e também a maioria possuía idades superiores a 50 anos. A *Escherichia coli* foi o microrganismo predominantemente isolado (69,71%).

Quanto à resistências, a amoxicilina foi o antibiótico com maior número de isolados resistentes (48,92%), seguido do trimetoprim/sulfametoxazol (28,39%) e da ciprofloxacina (18,17%) enquanto a fosfomicina foi o antibiótico com menor número de bactérias resistentes (3,87%).

Os autores referem que a resistência ao trimetoprim/sulfametoxazol e à ciprofloxacina tem aumentado, o que põe em causa o seu uso como terapêutica empírica de primeira linha. A antibioterapia empírica deverá ser baseada no conhecimento da etiologia local, assim como do perfil de susceptibilidade aos antibióticos em bactérias uropatógenas.

14º Estudo – (Trigo, 2012): A *Escherichia coli* é um dos principais microrganismos responsáveis por ITU, no entanto, tem sido detectadas algumas alterações no que respeita às

resistências aos antimicrobianos. Os dados relativos a este estudo dizem-nos que das 185 amostras positivas, 90,3% pertenciam ao sexo feminino, enquanto o sexo masculino registava apenas 9,7%

Os dados apresentados estão em consonância com todos os outros casos estudados. O autor também refere, que a maior incidência no sexo feminino deve-se às diferenças anatómicas entre os dois géneros. Em relação ao homem, o autor refere que a acção antibacteriana do líquido prostático actua como protector das ITU. Refere ainda, em abono da fosfomicina que é um antibiótico que actua na fase inicial da biossíntese do peptidoglicano, isto é, actua intracelularmente. O seu mecanismo de acção é bactericida dotado de toxicidade selectiva para a célula bacteriana. Dado o seu baixo peso molecular e o seu coeficiente de partilha atravessa facilmente a membrana exterior das bactérias Gram- negativos.

CAPÍTULO II

2.1 - Discussão

Desde a descoberta da penicilina em 1928 por Alexandre Fleming que o panorama da medicina mudou. Assim no início do século XX, até se poderia imaginar que muito em breve, o Homem iria ganhar a guerra contra as infecções.

Nos anos que se seguiram, novos antibióticos foram descobertos e desenvolvidos levando que uma grande quantidade de infecções fosse mais facilmente debelada, fazendo baixar o grau de mortalidade.

Os antibióticos, do ponto de vista molecular exercem a sua acção em algumas das seguintes estruturas ou funções bacterianas:

- ✓ Inibição da síntese e alteração da permeabilidade da parede bacteriana
- ✓ Alteração da integridade da membrana citoplasmática
- ✓ Inibição da síntese proteica ou da síntese dos ácidos nucleicos.

- ✓ Inibição das enzimas hidrolíticas bacterianas – inibidores de β -lactamases.

Os antibióticos, podem ser classificados pelo seu efeito antimicrobiano, assim são:

- ✓ Bactericidas, quando exercem uma acção letal na bactéria;
- ✓ Bacteriostáticos, quando inibem temporariamente o crescimento bacteriano.

É interessante notar que o mesmo antibiótico pode ter comportamentos diversos, dependendo da concentração utilizada e da sua afinidade para atingir o alvo. Em geral, os antimicrobianos são considerados bactericidas, quando:

- ✓ Inibem a síntese da parede celular,
- ✓ Actuam de forma a alterar a membrana citoplasmática,
- ✓ Ou que interferem no metabolismo celular dos ácidos nucleicos.

São considerados bacteriostáticos:

- “Os que inibem a síntese proteica, com excepção dos aminoglicosídeos” (Calvo, 2009).

2.2- Os agentes antimicrobianos e a utilização profilática.

Uma das causas principais do consumo excessivo de agentes antimicrobianos, é a sua utilização profilática. Por conseguinte, será necessário repensar toda a situação, ora se a sua utilização já é excessiva e portanto perigosa, porque dar início à criação de problemas de resistência e de toxicidade.

Existem no entanto, situações clínicas perfeitamente reconhecidas na literatura, em que a profilaxia está indicada:

- Lesões cardíacas susceptíveis de produzir endocardite
- Infecções recorrentes por *Staphylococcus aureus*
- Contactos com pacientes com doença meningocócica
- Cistite recorrente por *Escherichia coli*.

- Cirurgia ocular
- Cirurgia cardíaca, vascular, neurológica e ortopédica
- Cirurgia colorrectal
- Transplantes
- Neutropenias e outros processos hematológicos malignos.

Assim, será prudente analisar se a utilização profiláctica dos antibióticos se justifica, e investigar se o benefício da sua utilização é superior ao risco da sua utilização. No quadro seguinte apresenta-se quais os principais antibióticos prescritos na comunidade em Portugal.

**Quadro N° 12 -Antibióticos/Mecanismos de Acção/Grupos /antimicrobianos
(representativos)**

Mecanismo de Acção	Grupos		Antimicrobianos (representativos)
Inibição da síntese da parede celular	-lactâmicos	Penicilinas	<p>Naturais: Penicilina G e V</p> <p>Resistentes a penincilinas: Cloxacilina; Oxacilina; Meticilína</p> <p>Aminopenicilinas: Ampicilina; Amoxicilina;</p> <p>Carboxipencilinas: Carbenicilina; Ticarcilína</p> <p>Ureidopenicilinas: Piperacilina; Mezlocilina</p>
		Cefalosporinas	<p>1ª Geração: Cefazolina; Cefalotina</p> <p>2ª Geração: Cefuroxima; Cefoxitina; Cefotetan; Cefaclor; Cefamandol</p> <p>3ª Geração: Cefotaxima; Ceftriaxona; Ceftadizima; Cefixima; Cefpodoxima</p>

			4ª Geração: Cefepirina; Cefpiroma
		Monobactamicos	Aztreonam
		Carbapenemos	Imipenemo; Meropenemo; Ertapenemo; Doripenemo
	Glucopéptidos		Vancomicina; Teicoplanina
	Bacitracina		Bacitracina
	Isoxazolidinonas		Cicloserina
	Fosfonopéptidos		Fosfomicina
Alteração da membrana citoplasmática	Polimixinas		
	Lipopéptidos		Daptomicina
	Lonóforos		Tirociclina
	Formadores de Poros		Gramicidinas
Inibição da síntese Proteica	Ácido fusídico		Ácido fusídico
	Aminoglicosídeos		Gentamicina; Tobramicina; Amicacina; Netilmicina
	Anfenicóis		Cloranfenicol; Tianfenicol
	Estreptograminas		Quinupristina- Dalfopristina
	Lincosamidas		Clindamicina; Lincomicina
	Macrólidos		Eritromicina; Espiramicina e outros
	Mupirocina		Mupirocina
	Oxazolidinonas		Linezolid
	Tetraciclina		Tetraciclina; Minociclina
	Glicilcilinas		Tigeciclina

Alteração do metabolismo e da estrutura dos ácidos nucleicos	Quinolonas		1ª Geração: Ácido nalixídico; Ácido pípemedico 2ª Geração; Norfloxacin 3ª Geração: Ciprofloxacina; Levofloxacina 4ª Geração: Moxifloxacina, Gemifloxacina
	Rifamicinas		Rifampicina
	Nitroimidazoles		Metronidazole, Ornidazole; Tinidazole
	Nitrofuranos		Nitrofurantoína; Furazotidona
Bloqueio da síntese dos factores Metabólicos	Sulfonamidas	Trimetropim	Cotrimoxazol
	Diaminoprimidina	Sulfametoxazol	
Inibidores das - lactamases		Ácido clavulânico; Sulbactam; Tazobactam	

O consumo dos antibióticos em larga escala e a utilização maciça de antibióticos, adicionado ao consumo irresponsável destes medicamentos e a auto medicação, promoveu o aumento das espécies resistentes, na comunidade e em meio hospitalar. “Assim, quando um patógeno é resistente a três ou mais classes de antimicrobianos pode dizer-se que estamos diante um patógeno de multi-resistência” (Nseir et al., 2005).

O aparecimento de estirpes multirresistentes têm vindo a dificultar as opções terapêuticas. Assim existe actualmente por parte da classe médica, uma chamada de consciencialização para a prescrição de antibióticos. Também através de iniciativas internacionais, aparecem novas linhas de actuação com novas abordagens.

2.3 - Tratamento da ITU na comunidade

Para que o tratamento da ITU na comunidade seja um tratamento efectivo, os autores que revimos aconselham que os clínicos que habitualmente trabalham nos centros de saúde deverão conhecer bem as guidelines criadas por vários grupos de trabalho. Que a escolha do antibiótico deve ser criteriosa e ser baseada no conhecimento das resistências locais. Os autores revistos recomendam ainda que o antibiótico, deve ter uma boa tolerância e ser bem absorvido, atingir boas concentrações, ter uma semi-vida prolongada, um espectro de actividade limitado aos uropatógenos, taxas de resistência baixas e do ponto de vista económico, ser acessível.

De todos artigos revistos, obtiveram-se as ideias que poderão ajudar a implementar certos princípios, para prevenir a resistência aos antimicrobianos:

- ✓ Utilização criteriosa dos antibióticos;
- ✓ Haver restrição de certo tipo de antimicrobianos;
- ✓ Dar oportunidade a novas combinações de terapêuticas;
- ✓ Implementação de guidelines com orientação para uma boa utilização;
 - Implementação de programas de vigilância, com detecção precoce dos novos padrões de resistências.
- ✓ Programas efectivos de controlo da infecção hospitalar:
 - Abordagem multidisciplinar no controlo da resistência.
 - “Verificação/revisão de procedimentos hospitalares” (Correia, 2009)

Outro dado importante que surgiu no estudo de Correia e colegas (2007) foi a alta prevalência das β -lactamases, enzimas produzidas por algumas bactérias e que são responsáveis pela resistência a antibióticos β -lactâmicos. Estes antibióticos têm como elemento comum nas estruturas moleculares um anel de quatro átomos conhecido como anel

betalactâmico. A enzima β -lactamase vai quebrar este anel e desactivar as propriedades antibacterianas da molécula. Assim os autores aconselham a administração concomitante com um inibidor destas enzimas e sugeriram a utilização de Amoxicilina - ácido clavulânico, porque a adição do ácido clavulânico inibe a quebra da amoxicilina pela enzima β -lactamase.

No entanto, os β -lactâmicos necessitam de maior número de dias de tratamento para se conseguir taxas de erradicação do patógeno e apresentam também um número maior de efeitos secundários e recidiva que outros grupos de antimicrobianos.

Também Silva e colegas (2008), chamam à atenção para a utilização de antibióticos β -lactâmicos (amoxicilina/ácido clavulânico e cefuroxima), não devem ser utilizados no tratamento das cistites. Este aviso tem em atenção, a colonização do aparelho digestivo com estirpes produtoras de β -lactamases. Como estas resistências são cada vez maiores sobretudo em doentes que necessitam de hospitalizações frequentes, assim, a administração destes antibióticos poderá contribuir para a selecção destas estirpes e permitir a sua disseminação no seio da comunidade. Os mesmos autores reafirmam ainda as indicações da “European Association of Urology” que o tratamento mais indicado para a cistite não complicada deve passar de um cobertura antibiótica de 7 dias para apenas 3 dias ou ainda melhor se a ingestão do medicamento se resumir a uma única toma.

Correia e colegas, (2007) referem que os antimicrobianos que pertencem ao grupo das Quilonas, não apenas inibem certas topoisomerases, como também convertem essas enzimas em agentes que provocam lesão do ADN. Assim, as topoisomerases desempenham ambas as funções — remoção do excesso de super-enrolamento do ADN durante a sua replicação e separação do ADN filho entrelaçado e inibem a ADN girase, uma topoisomerase bacteriana do tipo II, atravancando o enrolamento da hélice de ADN numa forma super-espinalada. As fluorquinolonas possuem um maior espectro de actividade.

No entanto, Silva e colegas (2008) chamam à atenção, para o desenvolvimento das resistências por parte de estirpes da *E. coli.*, a estes fármacos. Sabe-se que a utilização de fluorquinolonas no ambulatório é elevada, sendo a ciprofloxacina e a norfloxacina, os agentes deste grupo de antimicrobianos mais frequentemente prescritos e na sua maioria para o tratamento de infecções do tracto urinário. Os mesmos autores referem que o aumento da resistência poderá estar relacionado com o uso frequente e indiscriminado destes antimicrobianos na profilaxia e no tratamento de muitas infecções. Referem ainda, que longe de ser um problema local, o aumento da resistência às quinolonas é um problema global. A seriedade deste problema levou a IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) a desaconselhar o uso generalizado das fluorquinolonas, como terapêutica de primeira linha, no tratamento das infecções urinárias agudas.

Segundo Diaz (2009), os dados do grupo das quinolonas estão em consonância com o estudo realizado pelo Infarmed em 2008 que assinala este grupo, como o segundo grupo mais utilizado em Portugal, estando por isso relacionado com o aumento das resistências das estirpes de *E. Coli* e o grupo do sulfametoxazol + trimetoprim por ser um antibiótico muito prescrito em caso de tratamentos empíricos para ITU. O Grupo do sulfametoxazol + trimetoprim, foi um grupo de fármacos seleccionado por este autor para aprofundar o trabalho, por ser um dos grupos mais prescritos em clínica no caso das infecções urinárias e por ser também muito utilizado em veterinária o que poderá propiciar uma percentagem de resistências significativas ao nível da comunidade. O Trimetoprim (TMP) e Sulfonamidas (SULs) são agentes antimicrobianos sintéticos, um dos nomes comerciais mais conhecidos é o Bactrim® e pode ser classificado como um agente quimioterápico com duplo mecanismo de acção e propriedades bactericidas, é portanto um antibacteriano para uso sistémico. A combinação destes fármacos ocupou um papel de destaque durante três décadas, no combate às infecções urinárias produzidas por membros da família da Enterobacteriaceae e dos

microrganismos responsáveis pelas infecções do tracto respiratório, provavelmente devido a 3 factores: o largo espectro de acção, a sua eficiência e o baixo custo de produção. Assim, a sua popularidade cresceu exponencialmente, divulgando-se a sua utilização até em países menos desenvolvidos.

Devido a todas essas conjugações e à sua utilização intensiva e massiva durante décadas, foram sendo detectadas resistências significativas aos dois compostos. “No entanto, esta combinação de fármacos continua a ser uma alternativa muito considerada no tratamento de várias infecções”(Pedreira, et al., 2003).

Segundo os resultados obtidos no estudo de Maia (2010), verificou-se que para o ambulatório podem-se usar empiricamente as cefalosporinas (Cefuroxima) ou Nitrofurantoína por serem de administração oral, e terem uma melhor aceitabilidade e adesão ao tratamento por parte do utente. Nos casos mais graves, em que é necessária administração parental, os aminoglicosídeos (Amicacina, Gentamicina e Tobramicina) e o Imipenemo apresentam bastante actividade contra este microrganismo.

Ainda segundo os autores Sequeira (2004) e Maia, (2010), o controlo das resistências passa por 3 estratégias fundamentais: programas eficazes de controlo da infecção; vigilância epidemiológica; e optimização da utilização de antibióticos (antibiótico necessário, o mais estreito espectro, concentração correcta, momento oportuno, via segura, doente certo, e alternativa mais barata, determinando a existência de uma “política de antibióticos”). Para controlar adequadamente as resistências à escala global é necessário uma tomada de consciência generalizada, reconhecimento e estudo do problema, e uma abordagem multidisciplinar.

O autor Teixeira, (2010) sugere a implementação de algumas medidas para que se monitorize e registe os dados relativamente às ITU de cada região, promovendo assim, o adequado e necessário fornecimento de informação clínica ao laboratório.

- ✓ Continuação da monitorização dos agentes etiológicos responsáveis pelas ITU nesta região, bem como da sua susceptibilidade aos antimicrobianos utilizados;
- ✓ Verificação sistemática da adequação dos antimicrobianos prescritos relativamente aos antimicrobianos recomendados tendo em contas as taxas regionais de resistência;
- ✓ Observação e detecção de taxas de resistência que inviabilizem a utilização de determinado antimicrobiano;
- ✓ Detecção, monitorização e investigação de estirpes multirresistentes no contexto de ITUACS e, principalmente, em ITUC, evitando a criação de um potencial reservatório de estirpes multirresistentes no contexto de infecções da comunidade;
- ✓ Comparação dos mesmos resultados ao longo do tempo, permitindo a análise das alterações que poderão ocorrer.

Também o autor do estudo 9, Narciso, (2011) referiu que uma frequência superior a 25% de isolados resistentes obtidos no seu estudo, vem pôr em causa a utilização de trimetoprim/sulfametoxazole no tratamento empírico de primeira linha de infecções urinárias na comunidade portuguesa. O mesmo autor relembra o que as guidelines da European Association of Urology (EAU) evidenciavam, assim como a Infectious Diseases Society of America (IDSA) que desaconselham o uso empírico de trimetoprim/sulfametoxazole em áreas em que a resistência exceda 20%.

Trigo, (2012) refere que a fosfomicina tem sido usada com eficácia, no tratamento de infecções urinária, numa única toma, isto tem vantagens, porque atinge menos a integridade da flora comensal intestinal, não promovendo a disseminação de resistências e consequentemente a possibilidade de re-infecções com estirpes resistentes aos antibióticos, levando a que tenha menos efeitos colaterais e a menores custos. “Outros autores referem ainda que a fosfomicina têm um amplo espectro antibacteriano sendo mais activa contra

bactérias Gram- negativo do que Gram- positivo” (Sousa, 2006; Hernandez et al., 2009; Michalopoulos et al., 2011).

CONCLUSÃO

Os estudos agora revistos sugerem que a terapêutica a prescrever em casos de ITUs não complicadas da comunidade, deve ser baseada na selecção correcta do produto específico para o tratamento de uma infecção particular, tanto para o paciente isolado como para a comunidade. Assim, essa escolha deve ser baseada no conhecimento técnico-científico actualizado para cada um dos fármacos e saber qual a melhor forma de tratar infecções específicas, tendo em atenção as resistências desenvolvidas.

Todos os estudos revistos, sugerem sem excepção, a realização de testes de susceptibilidade antimicrobiana nos casos em ocorre falha do tratamento para evitar o desenvolvimento de bactérias multirresistentes. Contudo, a utilidade dos testes de susceptibilidade antimicrobiana, é pequena nos casos das cistites não complicadas da comunidade, tendo em vista o predomínio da terapêutica empírica. Assim, os autores recomendam que os médicos clínicos gerais devam conhecer quais são e como evoluem no tempo os padrões de susceptibilidade aos antimicrobianos, dos agentes causais mais frequentemente isolados na sua área geográfica. Assim, devem prescrever como tratamento de 1ª linha um antimicrobiano com taxa de resistência inferior a 10-20% para o uropatógeno mais frequente.

Também todos aconselham que a prescrição de antibióticos deve ser racional, sensata e controlável (deve haver padrões de prescrição e dispensa de utilização na comunidade).

Os autores que revimos também aconselham a prescrição de doses únicas de fosfomicina em pacientes com infecções urinárias não complicadas, porque apresentam boas percentagens de cura clínica e bacteriológica a curto ou longo prazo pós-tratamento,

comparáveis ou mesmo superiores aos obtidos com outros antibióticos administrados em doses únicas ou múltiplas.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Pedro Moreira pela disponibilidade na elaboração e acompanhamento desta tese de mestrado.

À minha família pelo apoio e incentivo nos momentos mais complicados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bass III PF, Javis JAW, Mitchell CK. (2003) Urinary tract infections. Primary Care Clin Office Pract 30: pp. 41-61.
2. Bermúdez, Francisco José Brenes; Pulido, María Esperanza Naval (2006) Infecciones del tracto urinário Prueba de evaluación - Edições Semergen.
3. Breyer, Benjamin N.; Stephen K. Van Den Eeden; Michael A. Horberg; Michael L. Eisenberg; Donna Y. Deng; James F. Smith; Alan W. Shindel (2011) - HIV Status is An Independent Risk Factor for Reporting Lower Urinary Tract Symptoms - The Journal of Urology Volume 185, Issue 5 , pp. 1710-1715.
4. Calvo, J. Martínéz, LM. (2009) Mecanismos de accion de los antimicrobianos. Enferm. Infecc. Microbiol. Clin 27 pp. 44-52.
5. Correia, Carlos Eduardo Delgado (2009) – Infecções urinárias e susceptibilidade de uropatógenos aos antimicrobianos - Universidade de Aveiro – Departamento de Biologia -Dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Microbiologia.
6. Correia, Carlos; Costa, Elísio; Peres, António; Alves, Madalena; Pombo, Graça; Estevinho, Leticia (2007) - Etiologia das Infecções do Tracto Urinário e sua Susceptibilidade aos Antimicrobianos Acta Med Port Volume 20: pp. 543-549.
7. D’Adamo, Peter J.; Kelly, Gregory S (2001) - Metabolic and Immunologic Consequences of ABH Secretor and Lewis Subtype Status - Alternative Medicine Review Volume 6, Number 4.
8. Diaz, Raquel Catarina Saraiva (2009) Prevalência e resistência de Escherichia coli em ambulatório - Universidade de Aveiro - Departamento de Biologia
9. Ehinmidu, Joseph (2003) Antibiotics susceptibility patterns of urine bacterial isolates

in Zaria, Nigeria - Tropical Journal of Pharmaceutical Research, December 3; 2 (2): pp. 223-228. Disponível em: <http://www.tjpr.org/index.php>

10. García-Prado ME, Cordero E, Cabello V, Pereira P, Torrubia FJ, Ruíz M, Cisneros JM.(2009) - Infectious complications in 159 consecutive kidney transplant recipients. *Enferm Infecc Microbiol Clin*; 27:22-7.

11. Goodson, John D. (2009) Chapter 140 - Management of Urinary Tract Infection in Men, pp. 985 in Allan H. Goroll, Albert G. Mulley (2009) - Primary Care Medicine: Office Evaluation and Management of the Adult Patient 6th Edition

12. Grabe, M. (Chairman), M.C. Bishop, T.E. Bjerklund-Johansen, H. Botto, M. Çek, B. Lobel, K.G. Naber, J. Palou, P. Tenke (2008) Guidelines on The Management of Urinary and Male Genital Tract Infections - European Association of Urology 2008

Disponível em:

http://www.uroweb.org/fileadmin/user_upload/Guidelines/The%20Management%20of%20Male%20Urinary%20and%20Genital%20Tract%20Infections.pdf

13. Grabe, M. (Chairman), T.E. Bjerklund-Johansen, H. Botto, M. Çek, K.G. Naber, P. Tenke, F. Wagenlehner (2010) - Guidelines on Urological Infections - European Association of Urology 2010

14. Guerra, Beatriz; Soto, Sara; Cal Santiago, Mendonza Carmen. (2000) Antimicrobial resistance and spread of class 1-Integrins among Salmonella Serotypes. *Antimicrob Agent Chemother*. Vol. 44 N° 8: pp. 2166-2169

15. Heilberg IP, Schor N. (2003). Abordagem diagnóstica e terapêutica na infecção do trato urinário. *Rev. Assoc. Med. Bras*. 49 (1) pp. 109-116.

16. Hess B, Jaggi M, Zipperle L. (1995) Reduced carbohydrate content of Tamm-Horsfall glycoprotein (THP) from severely recurrent renal calcium stone formers (RCSF). *J Am Soc Nephrol*. 6: pp. 949-951

17. Johnson, Emilie Katherine; Wolf Jr, J Stuart; Kim, Edward David (2012) Urinary Tract Infections in Pregnancy – Medscape overview. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/452604-overview>
18. Ishitoya S., Yamamoto S. Mitsumori K, Ogawa O, Terai A. (2002) – Non secretor status is associated with female acute uncomplicated pyelonephritis. *BJU Int.* 2002; 89 pp. 851-4.
19. Kumar M, Cridge P, Molavi A, Stephan R, Abouna G. (1995) Infectious complications in the first 100 days after renal transplantation. *Transplant Proc*; 27 pp. 2705-6.
20. Kumar, Sanath; Varela, Manuel F. (2012) - Biochemistry of Bacterial Multidrug Efflux Pumps *International Journal of Molecular Sciences* ISSN 1422–0067. Disponível em: www.mdpi.com/journal/ijms
21. Kumar, Vinay; Abul K. Abbas, Jon C. Aster (2008) - *Robbins Patologia Basica* Saunders - Elsevier, 8 th Edition p. 327
22. Lopes, H.V.; Tavares, W. (2004) - Projeto Diretrizes – Infecções do Trato Urinário: Diagnóstico. Sociedade Brasileira de Infectologia e Sociedade Brasileira de Urologia.
23. López F., Luna F., Urbano R. (2005) - Microorganismos aislados de muestras de orina procedentes de la comunidad y patrón de sensibilidad en un período 12 años. *Rev Esp Quimioter.* 18 pp. 159-167.
23. López-Cruz, Gerardo; Reyes-Gomez, Ulises; Hernández-Cruz; Pedro (2010) - Proteína de Tamm-Horsfall: Implicaciones Clínicas en la Vía Urinaria. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son*; 27(2): pp. 125-128
24. Maia, Angelina Santos Costa (2010) - Etiologia das Infecções Urinárias e Susceptibilidade aos Antibióticos. Universidade de Aveiro - Departamento de Biologia

25. Martins, Filipe; Vitorino, João; Abreu, Ana (2010) – Avaliação do perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos de microorganismos isolados em urinas na região do Vale de Sousa e Tâmega. *Acta Med Port* 2010; 23(4) pp. 641-646

Disponível em: <http://www.actamedicaportuguesa.com/pdf/2010-23/4/641-646.pdf>

26. Matos, Ana Isabel Soares (2012) - Patogénese da Infecção Urinária - Trabalho Apresentado à Universidade Fernando Pessoa para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Disponível em: http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/3567/3/T_AnaMatos.pdf

27. Mendo, André; Antunes, Joana; Costa, Maria Céu; Pereira, Paulo Marques; Monteiro, Carla; Gomes, Cristina Ferreira; Gomes, Joana Ferreira (2008) - Frequência de Infecções Urinárias em Ambulatório - dados de um laboratório de Lisboa. Parte I. *Revista Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde*. Vol. 5 (2), pp. 216 - 223.

28. Merrien D. (2002) Characteristics of infectious diseases in the elderly. *Presse Med* 31: pp. 1517-20.

29. Michalopoulos, A. S., Livaditis, I. G., Gougoutas, V. (2011). The revival of fosfomicin. *International Journal of Infectious Diseases*. Vol. 15, Issue 11 pp. 732-739.

30. Mo, Lan; Zhu, Xin-Hua; Huang, Hong-Ying; Shapiro, Ellen; Hasty, David L.; and Wu, Xue-Ru (2004) Ablation of the Tamm-Horsfall protein gene increases susceptibility of mice to bladder colonization by type 1-fimbriated *Escherichia coli*. *Am J Physiol Renal Physiol* 286: F795–F802,

Disponível em: <http://ajprenal.physiology.org/> by guest on March 18, 2013

31. Monnet, Dominique L. (2010) Raising awareness about prudent use of antibiotics - *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* - Volumen 28,(supl. 4)

Disponível em: http://www.sefh.es/fichadjuntos/EIMC_Antimicrobianos.pdf

32. Moreira, Mariana Gonçalves (2010) - Infecção do Trato Urinário na Criança e no Adolescente. Tese de Mestrado. Faculdade de Medicina Universidade do Porto
33. Naber KG, Cho YH, Matsumoto T, Schaeffer AJ. (2009) - Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *International Journal of Antimicrobial Agents* 33(2): pp. 111-119.
34. Narciso, Ana Rita da Cruz (2011) – Mecanismos de Resistência à Fosfomicina em Bactérias uropatogénicas – Universidade de Lisboa – Faculdade de Ciências – Departamento de Biologia Vegetal
35. Narciso, Ana; Fonseca, Filipa; Cerqueira, Sofia Arriaga; Duarte, Aida (2011) - Susceptibilidade aos antibióticos de bactérias responsáveis por cistites não complicadas: estudo comparativo dos isolados de 2008 e 2010 - Laboratório de Microbiologia, Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa - *Acta Urológica* – 1: pp. 16 – 21
Disponível em: www.apurologia.pt
36. Nikaido H. Pascual Hernández A, Martínez-Martínez L, Almirante Gragera B, Miró Meda (2004) Actualización en antimicrobianos. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Barcelona: Ediciones Doyma;. JM, editores
37. Nseir, S., Ader, F., Marquette, C. H., Durocher, A. (2005). Impact de l'utilisation des fluoroquinolones sur l'émergence des bactéries multirésistantes. *Pathologie Biologie*. Vol. 53, pp. 470 - 475.
38. Ochoa C, Bouza JM, Mendez C, Galiana L. (2005) - Etiologia de las infecciones del tracto urinário y sensibilidad de los uropatógenos a los antimicrobianos. *Rev Esp Quimioter*. 2005: pp. 124-135
39. Pak, Joanne; Pu, Yongbing; Zhang, Zhong-Ting; Hasty, David L. and Wu, Xue-Ru (2001) - Tamm-Horsfall Protein Binds to Type 1 Fimbriated *Escherichia coli* and Prevents *E. coli* from Binding to Uroplakin Ia and Ib Receptors – *The Journal of*

Biological Chemistry Vol. 276, No. 13, Issue of March 30, pp. 9924 –9930.

40. Pedreira, Walter; Anzalone, Leonardo; Alvez, Marcelo y Cafferatta, (2003) Alina. Fosfomicina trometamol. Una opción terapéutica válida en infecciones urinarias bajas. Rev. Méd. Urug., vol.19, n.2 [citado 2013-03-11], pp. 107-116 .

Disponível em:

http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0303-32952003000200004&lng=es&nrm=iso>. ISSN 0303-3295.

41. Pereira, Cláudia Valente (2011) Infecções urinárias causadas por Klebsiella spp. Em ambulatório - Departamento de Biologia da Universidade de Aveiro

42. Rico EB, Cruz JFJ. (2002) Infección urinaria en el embarazo y menopausia. Arch Esp Urol 55 (9): pp. 1165-79.

43. Rodrigues, Maria Vitória Silva Martins (2008) - Resistência às quinolonas em estirpes urinárias de E. coli da comunidade, em Portugal. Tese de Mestrado Mestrado em Microbiologia Clínica apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

44. Rossi P. (2003) Infecção Urinária na Gravidez. Revista da Sogesp Março / Abril; 1: pp. 13-4.

45. Rubin, Robert H.; Schaffner, Andreas; Speich, Rudolf (2001) Introduction to the Immunocompromised Host Society Consensus Conference on Epidemiology, Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Solid-Organ Transplant Patients. Clinical Infectious Diseases 33(Suppl 1):S1–4

46. Schnarr J, Smaill F. (2008) Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. Eur J Clin Invest 2008 38(S2): pp.50-57.

47. Siegel, R. (2008) – Emerging Gram-Negative Antibiotic Resistance: Daunting

Challenges, Declining Sensitivities, and Dire Consequences. *Respiratory Care* APRIL 2008 Vol. 53 N° 4 pp. 471-478

48. Silva, Alexandra; Machado, Paula; Rodrigues, Vitória; Duarte, Aida (2008) Bactérias uropatogénicas identificadas de cistites não complicadas de mulheres na comunidade. *Acta Urológica*, 25: 3: pp-9-14

Disponível em: www.apurologia.pt

49. Stamm, W. (2001) Na epidemic of urinary tract infections. *New England Journal of Medicine*, Vol. 345 N° 14, pp. 1055-1056 Disponível em: www.nejm.org

50. Teixeira, Sofia Isabel Capela (2010) Infecções do tracto urinário no litoral Alentejano – Etiologia e susceptibilidade aos antimicrobianos – Faculdade de Medicina de Lisboa

51. Thurman AR, Steed LL, Hulsey T, Soper DE. (2006) Bacteriuria in pregnant women with sickle cell trait. *Am J Obstet Gynecol* 2006 194:1366–70.

52. Todar, K. (2011) Bacterial resistance to antibiotics. *Todar's textbook of bacteriology*. 2011 [4 screens].

Disponível em: <http://www.textbookofbacteriology.net/resantimicrobial.html>.

53. Trigo, Silvie Emmanuelle Tiago (2012) - Infecção do trato urinário e resistência aos antimicrobianos – Universidade de Aveiro – Departamento de Biologia -Dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Microbiologia.

54. Wai-Hoe, Lau; Wing-Seng, Leong, Ismail, Zhari; Lay-Harn Gam (2009) Based Quantitative Assay for Screening of Kidney Stone Disease - Shulin Li (ed.), *Biological Procedures Online*, Volume 11, Number 1 © to the author(s) 2009

Disponível em: URL: springerprotocols.com; springerlink.com

55. Zorc, JJ, Kiddoo, DA & Shaw, KN, (2005) - Diagnosis and management of pediatric

urinary tract infections”, *Clinical Microbiology Reviews*, pp. 417-422.