



**Hugo Emanuel
Santos Vidal**

**Agentes etiológicos de infecções urinárias em
ambulatório.**



**Hugo Emanuel
Santos Vidal**

**Agentes etiológicos de infeções urinárias em
ambulatório.**

Tese apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Biomedicina Molecular, realizada sob a orientação científica da Prof. Doutora Odete Abreu Beirão da Cruz e Silva, Professora Auxiliar com agregação do Departamento de Ciências Médicas da Universidade de Aveiro e do Dr. Dário Costa, Médico Patologista Clínico, Diretor Técnico do Laboratório de Análises Clínicas Aeminium, Lda. e ex-Diretor do Serviço de Patologia Clínica dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

o júri

presidente

Prof. Doutora Ana Gabriela da Silva Cavaleiro Henriques

Professora Auxiliar convidada do Departamento de Ciências Médicas da Universidade de Aveiro

arguente

Doutora Sónia Cristina das Neves Ferreira

Investigadora

Centro de Neurociências e Biologia Celular de Coimbra

Universidade Coimbra

orientador

Prof. Doutora Odete Abreu Beirão da Cruz e Silva

Professora Auxiliar com agregação do Departamento de Ciências Médicas da Universidade de Aveiro

co-orientador

Dr. Dário Costa

Diretor Técnico do Laboratório Aeminium, Lda - Patologia Clínica.

Ao Dr. Dário Costa, Médico Patologista Clínico, por todo o apoio, supervisão, disponibilidade, simpatia e boa disposição que sempre demonstrou, não só ao longo da realização deste trabalho mas desde sempre. O meu sincero obrigado pelo empenho e horas de dedicação cedidas a este projeto.

Ao Laboratório parceiro, pela prontidão e disponibilidade, agradeço à Dra. Maria José Cruz, ter possibilitado e apoiado a concretização deste trabalho.

À coordenação do Mestrado em Biomedicina Molecular, Professora Doutora Odete da Cruz e Silva e Professora Doutora Ana Gabriela Henriques que contribuíram para a realização deste projeto em Epidemiologia Médica. Um especial agradecimento à Professora Doutora Vera Afreixo pelo apoio na análise estatística.

À minha namorada, Soraia Páscoa, com muito amor, pela compreensão, união, apoio e companheirismo, durante as horas e dias, em que estive ocupado na concretização deste trabalho.

Por fim, à minha avó Rosa Adão, ao meu pai José Vidal e à minha mãe Isabel Vidal, pelo carinho, amor e compreensão, e sobretudo pela educação, disciplina e todos os valores que permitiram o percurso de vida que tenho traçado. Um especial agradecimento aos meus pais, porque sem eles não seria possível a concretização deste Mestrado, pelo que serei eternamente grato.

palavras-chave

Infeção do Trato Urinário; Uropatogénios; Resistência Antimicrobiana, Terapêutica empírica.

resumo

As infeções do trato urinário (ITU), depois das infeções respiratórias, são as mais comuns na comunidade, sendo a *Escherichia coli* o principal agente etiológico. Afeta predominantemente o sexo feminino e, anualmente, estima-se que ocorram em todo o Mundo cerca de 150 milhões de episódios de ITU, sendo responsável por 15% dos antibióticos prescritos em ambulatório. Os objetivos deste estudo foram caracterizar os agentes etiológicos das ITU e determinar o seu padrão de resistência aos antimicrobianos na região litoral norte de Portugal, de modo a contribuir para o uso racional na terapêutica empírica. Foi realizado um estudo observacional, descritivo e transversal, sendo obtidos 80 967 resultados de uroculturas de um Laboratório de Análises Clínicas de prestação de serviços à comunidade, relativos ao período entre Abril de 2007 e Março de 2015.

Registaram-se 13 541 bacteriúrias positivas (16,72%). *Escherichia coli* foi o microrganismo mais isolado (71,62%), seguida de *Klebsiella pneumoniae* (12,41%), *Proteus mirabilis* (7,84%), *Enterococcus faecalis* (3,97%) e *Pseudomonas aeruginosa* (1,42%), tendo-se observado diferenças estatisticamente significativas entre sexos e idades.

Verificou-se uma diminuição da resistência aos antimicrobianos a partir do ano de 2012. *E. coli* apresentou em 2015 a menor taxa de resistência respetivamente de 4,46% e 12,37% para a fosfomicina e nitrofurantoína. A combinação de amoxicilina+ácido clavulânico registou uma taxa de resistência superior a 20% (22,03%).

O baixo nível de resistência à fosfomicina permite que este antibiótico se apresente como a opção terapêutica de primeira linha no tratamento empírico de ITU não complicada na mulher em ambulatório, pelo que, estes resultados permitem corroborar as indicações de 2011 da Direção Geral de Saúde sobre a substituição de fluoroquinolonas por fosfomicina.

keywords

Urinary Tract Infection; Uropathogens; Antimicrobial Resistance; Empirical Treatment.

abstract

After respiratory infections, urinary tract infections (UTI) are the most common in the community. *Escherichia coli* is the largest etiological agent of UTI. With an annual estimation of 150 million episodes worldwide, UTI accounts for approximately 15% of the total prescribed antibiotics to outpatients. The objectives of this study are to characterize the uropathogenic agents of UTI and to determine their pattern of antimicrobial resistance in the northern coastal region of Portugal in order to contribute to the rational use of empirical therapy.

An observational, descriptive, and cross study was performed on 80,967 urine culture samples from April 2007 to March 2015, which were obtained from a Clinical Microbiology Laboratory.

Of the 13,541 positive bacteriuria (16.72%), *Escherichia coli* was the most frequently isolated microorganism (71.62%), followed by *Klebsiella pneumoniae* (12.41%), *Proteus mirabilis* (7.84%), *Enterococcus faecalis* (3.97%), and *Pseudomonas aeruginosa* (1.42%). Statistically significant differences were observed between genders and ages.

After 2012, a decrease in antimicrobial resistance occurred. In 2015, *E. coli* showed the lowest resistance rate with the antibiotics fosfomycin and nitrofurantoin 4.46% and 12.37% respectively. The combination of amoxicillin and clavulanic acid showed a higher resistance rate (22.03%) than is permitted to provide empirical treatment, which is 20%.

The low level of fosfomycin resistance allows for the antibiotic to be administered as a first-line treatment option for empirical treatment of uncomplicated UTI in female outpatients. These results allow us to corroborate with the 2011 guidelines of the General Health Department that regulates the replacement of fluoroquinolones by fosfomycin.

Abreviaturas e Acrónimos

AEU – Associação Europeia de Urologia

BAS – Bacteriúria Assintomática

CLED – do inglês, *Cystine Lactose Eletrolyte Deficient*

CMI – Concentração Mínima Inibitória

DDD - dose diária definida por 1000 habitantes por dia

DGS – Direção Geral de Saúde

DM – Diabetes Mellitus

DNA – do inglês, *Deoxyribonucleic Acid*

DST – Doença Sexualmente Transmissível

EUA – Estados Unidos da América

h – hora

IgA – Imunoglobulina A

ITU – Infecção do Trato Urinário

ITUAC – Infecção do Trato Urinário Associada a Cateter

ITUs – Infecções do Trato Urinário

m – declive da curva da regressão linear

mg – miligrama

mL – mililitro

MRSA – do ingles, *Meticillin-Resistance in Staphylococcus aureus*

OMS – Organização Mundial de Saúde

SPSS – do ingles, *Statistical Package for the Social Sciences*®

TMP/SMX – Trimetoprim/Sulfametoxazol

UFC – Unidades Formadoras de Colónias

vs – do latim, *versus*

Índice

1. Introdução	1
1.1. Definições.....	1
1.2. Epidemiologia	2
1.3. Fatores de Risco	4
1.4. Etiologia.....	6
1.5. Patogénese	7
1.6. Sintomatologia.....	11
1.7. Diagnóstico.....	12
1.7.1. Cistite no homem.....	13
1.7.2. Bacteriúria Assintomática (BAS).....	14
1.7.3. ITU Pediátrica.....	14
1.7.3. Fluxograma de apoio ao diagnóstico e tratamento de ITU, adaptado de <i>Harrison's Principles of Internal Medicine</i> , 2015 (2)	16
1.7.4. Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos (TSA)	17
1.7.5. Resistência aos Antimicrobianos	18
1.8. Tratamento	24
1.8.1. Cistite não-complicada na mulher não grávida	24
1.8.2. Pielonefrite.....	26
1.8.3. ITU na mulher grávida	26
1.8.4. ITU no homem.....	27
1.8.5. ITU complicada.....	27
1.8.6. Bacteriúria Assintomática	27
1.8.7. ITU Associada ao Cateter.....	27
1.9. Profilaxia.....	28
1.9.1. Profilaxia não-antimicrobiana.....	28
2. Objetivos	30
3. Metodologia de Investigação.....	30
3.1. Seleção e caracterização da amostra.....	30
3.2. Obtenção dos resultados.....	31
3.3. Análise estatística.....	32
4. Resultados e Discussão.....	33
4.1. ITU – Incidência.....	34
4.1.1. Distribuição em função do sexo.....	34
4.1.2. Distribuição em função da idade.....	35
4.1.3. Distribuição cronológica (2007 – 2015)	39
4.2. ITU – Agentes etiológicos.....	40
4.2.1. Distribuição em função do sexo.....	45
4.2.2. Distribuição em função da idade.....	47
4.2.3. Distribuição cronológica (2007 – 2015)	49
4.3. ITU – Resistência aos antimicrobianos.....	52
4.3.1. Distribuição em função do sexo.....	54
4.3.2. Distribuição em função da idade.....	56
4.3.3. Distribuição cronológica (2007 – 2015).	57
4.3.4. Distribuição cronológica (2007 – 2015) em função do microrganismo.	61
5. Conclusão	72
6. Perspetivas Futuras	74
7. Referências Bibliográficas.....	75
8. Anexos	79
8.1. Anexo A – Distribuição dos resultados da avaliação das bacteriúrias em função das idades e do sexo dos utentes.	79
8.2. Anexo B – Distribuição percentual da resistência total in vitro aos antimicrobianos.....	80

Índice de gráficos

Gráfico 1 - Comparação do resultado das uroculturas entre sexos.....	34
Gráfico 2- Distribuição do número total de exames bacteriológicos de urina por faixa etária.	36
Gráfico 3 - Distribuição percentual do resultado das uroculturas por faixa etária.....	36
Gráfico 4 - Evolução das bacteriúrias positivas ao longo da idade dos utentes.	37
Gráfico 5 - Evolução das bacteriúrias negativas ao longo da idade dos utentes.	38
Gráfico 6 - Evolução das bacteriúrias com resultado de flora polimicrobiana ao longo da idade dos utentes.	38
Gráfico 7 - Distribuição percentual da evolução temporal do resultado das bacteriúrias.	39
Gráfico 8 - Distribuição percentual dos microrganismos pela família <i>Enterobacteriaceae</i> e famílias Não- <i>Enterobacteriaceae</i>	43
Gráfico 9 - Distribuição percentual dos microrganismos das famílias Não- <i>Enterobacteriaceae</i>	44
Gráfico 10 - Distribuição percentual dos dez microrganismos mais incidentes em infeções urinárias em função do sexo.	45
Gráfico 11 - Distribuição percentual dos cinco microrganismos mais incidentes em infeções urinárias um função da idade.	47
Gráfico 12 - Evolução da distribuição percentual dos cinco microrganismos mais isolados ao longo da idade dos utentes.	48
Gráfico 13 - Distribuição percentual da evolução temporal (2007 - 2015) dos agentes etiológicos de infeções urinárias.	49
Gráfico 14 - Distribuição percentual da resistência total aos antibióticos em função da classe antibacteriana.....	52
Gráfico 15 - Distribuição percentual da resistência total aos antimicrobianos em função da idade e do sexo dos utentes.	56
Gráfico 16 - Distribuição percentual da evolução temporal (2007-2015) da resistência aos antimicrobianos.	57
Gráfico 17 - Distribuição percentual da evolução temporal (2007-2015) da resistência de <i>E. coli</i> aos antimicrobianos.	61
Gráfico 18 - Distribuição percentual da evolução temporal (2007-2015) da resistência de <i>K. pneumoniae</i> aos antimicrobianos.....	64
Gráfico 19 - Distribuição percentual da evolução temporal (2007-2015) da resistência de <i>P. mirabilis</i> aos antimicrobianos.	66
Gráfico 20 - Distribuição percentual da evolução temporal (2007-2015) da resistência de <i>E. faecalis</i> aos antimicrobianos.	68
Gráfico 21 - Distribuição percentual da evolução temporal da resistência dos 5 microrganismos mais incidentes em infeções urinárias à totalidade dos antibióticos testados.....	70

Índice de tabelas

Tabela 1 - Escala "ORENUC" para a classificação dos factores de risco nas ITU, adaptado de <i>Guidelines on Urological Infections</i> , 2015 (4).....	5
Tabela 2 - Espécies bacterianas mais incidentes e perfil de sensibilidade aos antimicrobianos, encontrado de acordo com "Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Eighteenth Informational Supplement", adaptado de "Cistite não complicada na mulher" (6).....	7
Tabela 3 - Sintomatologia presente em complicações urológicas (2-4, 6, 11, 13, 18).....	11
Tabela 4 - Fármacos utilizados no tratamento empírico da cistite aguda não complicada na mulher não grávida.....	25
Tabela 5 - Distribuição do número total de amostras de urina por sexos e idades.....	33
Tabela 6 - Distribuição do resultado das bacteriúrias em função do sexo.....	35
Tabela 7 - Distribuição dos agentes etiológicos isolados nas bacteriúrias positivas.....	40
Tabela 8 - Comparação entre sexos dos dez microrganismos mais incidentes nas infeções urinárias.....	45
Tabela 9 - Distribuição percentual da evolução temporal (2007 - 2015) dos 5 principais agentes etiológicos das ITUs.....	50
Tabela 10 - Comparação da resistência aos antimicrobianos em função do sexo.....	54
Tabela 11 - Distribuição percentual da evolução temporal da resistência dos antibióticos mais utilizados.....	59
Tabela 12 - Distribuição percentual da evolução temporal da resistência de <i>E. coli</i> aos antibióticos mais utilizados.....	62
Tabela 13 - Distribuição percentual da evolução temporal da resistência de <i>K. pneumoniae</i> aos antibióticos mais utilizados.....	65
Tabela 14 - Distribuição percentual da evolução temporal da resistência de <i>P. mirabilis</i> aos antibióticos mais utilizados em ambulatório.....	67
Tabela 15 - Distribuição percentual da evolução temporal da resistência de <i>E. faecalis</i> aos antibióticos mais utilizados.....	69
Tabela 16 - Distribuição percentual da evolução temporal da resistência dos 5 microrganismos mais incidentes em infeções urinárias à totalidade dos antibióticos testados.....	70

Índice de ilustrações

Ilustração 1 - <i>Escherichia coli</i> . Percentagem de isolados com resistência às fluoroquinolonas, por país europeu, em 2013, adaptado de <i>EARS-Net</i> (1).....	20
Ilustração 2 - <i>Escherichia coli</i> . Percentagem de isolados com resistência às cefalosporinas de 3ª geração, por país europeu, em 2013, adaptado de <i>EARS-Net</i> (1).....	20
Ilustração 3 - <i>Escherichia coli</i> . Percentagem de isolados com resistência aos aminoglicosídeos por país europeu, em 2013, adaptado de <i>EARS-Net</i> (1).....	21
Ilustração 4 - <i>Escherichia coli</i> . Percentagem de isolados com resistência aos carbapenemos por país europeu, em 2013, adaptado de <i>EARS-Net</i> (1).....	21
Ilustração 5 - Distribuição geográfica dos pontos de recolha de amostras do laboratório parceiro.	30

1. Introdução

1.1. Definições

A Infecção do Trato Urinário (ITU) é uma doença humana muito frequente, contudo, a resposta apresentada à antibioterapia moderna reflete uma elevada taxa de sucesso. Na era pré-antibiótica, a ITU causou níveis de morbidade significativa. Hipócrates, descreveu-a como semelhante à atual cistite aguda, afirmando que a doença poderia durar um ano antes de qualquer resolução ou agravamento envolvendo os rins. Quando os agentes quimioterapêuticos utilizados no tratamento foram introduzidos no início do século XX, eram relativamente ineficazes e a persistência da infecção após 3 semanas de tratamento era comum (2).

Uma das formas de classificar a ITU distingue: as adquiridas em comunidade (regime ambulatorio) associadas a doentes não institucionalizados e em contexto hospitalar, que acometem doentes internados em instituições de saúde (3).

A ITU pode ser assintomática (infecção subclínica) ou sintomática (doença), pelo que, engloba uma variedade de entidades clínicas, nomeadamente: bacteriúria assintomática (BAS), cistite, pielonefrite (2-8), prostatite (2) e uretrite (4). A distinção entre ITU sintomática e BAS tem importantes implicações clínicas, uma vez que em ambas ocorre a presença de bactérias no trato urinário, geralmente acompanhada por leucócitos e citocinas inflamatórias na urina (2). Em casos extremos, quando o microrganismo atinge a corrente sanguínea via trato urinário, define-se urosepsis (4).

A Associação Europeia de Urologia (AEU), classifica as ITU, tendo por base os seguintes pressupostos (4):

- Nível anatómico;
 - Trato urinário inferior (bexiga);
 - Trato urinário superior (pelvis e parênquima renal).
- Grau de severidade;
 - Cistite;
 - Pielonefrite moderada;
 - Pielonefrite severa;
 - Síndrome de resposta inflamatória sistémica;
 - Disfunção orgânica;
 - Falha orgânica;
- Factores de risco subjacentes;
- Achados microbiológicos.

- Microrganismo isolado;
- Grau de susceptibilidade aos antimicrobianos.

Sob o ponto de vista funcional as ITU podem ser classificadas em: ITU não complicada, que ocorre em pacientes com o trato urinário normal sob o ponto de vista funcional e anatómico e em ITU complicada, associada a dificuldade na eliminação de bactérias do trato urinário, devido, quer a alterações estruturais (anatómicas) e funcionais que causem obstrução do fluxo de urina (obstrução urinária/litíase renal) quer a condições patológicas (insuficiência renal, bexiga neurogénica, entre outras) que dificultam o tratamento. As infeções urinárias em doentes com doenças metabólicas (Diabetes Mellitus) ou imunológicas (causadoras de imunodepressão), infeções na mulher grávida, indivíduos sujeitos a instrumentação (cateterismo ou operação/manipulação urológica) e infeções por microrganismos multirresistentes (como estirpes de *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp*, entre outros) são sempre consideradas complicadas (2, 4, 6, 9).

Em doentes com cateteres urinários, a formação de um biofilme (camada de uropatogénios) sobre o cateter é o processo chave na patogénese e define-se como ITU associada ao cateter (ITUAC). O biofilme afeta a eficácia terapêutica e a erradicação dos microrganismos é difícil sem a retirada do cateter, uma vez que, é através deste dispositivo que os microrganismos entram na bexiga, sendo inevitável a bacteriúria decorrente da utilização durante longos períodos (2).

Relativamente à cistite não complicada, a ocorrência de 3 episódios agudos em 12 meses ou 2 em 6 meses, define-se por cistite recorrente e a infecção pela mesma bactéria dentro de 2 semanas após o término do tratamento antimicrobiano classifica-se como cistite recidivante (6).

Neste trabalho o termo ITU refere-se à patologia sintomática. ITU não-complicada refere-se a cistite ou piolonefrite aguda em mulheres não-grávidas sem anomalias anatómicas ou instrumentação do trato urinário em ambulatório. O termo ITU complicada refere-se aos restantes tipos de ITU e a ITU recorrente não é necessariamente complicada (2).

1.2. Epidemiologia

Anualmente, estima-se que ocorram em todo o Mundo cerca de 150 milhões de episódios de ITU, envolvendo gastos na ordem dos 6 biliões de dólares (10). Nos Estados Unidos da América (EUA) a ITU motiva mais de 7 milhões de visitas médicas

anuais, sendo que mais de 100 000 necessitam internamento. A ITU é responsável por 15% dos antibióticos prescritos em ambulatório e estima-se que os custos anuais relacionados com ITU rondem os 1600 milhões de dólares (4, 11).

As ITUs, a seguir às infecções respiratórias, são as mais frequentes na comunidade e são a segunda condição clínica com maior indicação para a terapêutica empírica antimicrobiana nos cuidados de saúde primários e secundários (2, 12-14). As amostras de urina constituem a maior categoria de produtos biológicos examinados na maioria dos laboratórios de microbiologia médica (12)

Excepto em crianças e idosos, a ITU ocorre predominantemente em mulheres (2, 4-6, 8, 9, 13). Durante o período neonatal, a incidência de ITU é ligeiramente superior em crianças do sexo masculino devido à maior ocorrência de anomalias congénitas do trato urinário que podem provocar, entre outras condições, refluxo vesical (2, 3). Após os 50 anos, a obstrução urinária decorrente de hipertrofia prostática torna-se comum no homem elevando a incidência de ITU para níveis quase tão elevados como na mulher (2, 4).

Entre 1 ano e aproximadamente os 50 anos de idade, a ITU e a ITU recorrente são patologias predominantemente femininas. A nível mundial, a prevalência de BAS em mulheres saudáveis antes da menopausa é aproximadamente 5% (2, 4). Em idosos saudáveis de ambos os sexos a BAS pode aumentar até 19%, em diabéticos pode ascender aos 27%, nas grávidas entre 2 e 10%, em idosos institucionalizados entre 15 e 50%, em doentes com lesão da medula espinal entre 23 e 89% e praticamente 100% em mulheres portadoras de sonda urinária permanente (4, 6).

Em idade pediátrica a ITU permanece uma das infecções bacterianas mais frequentes e apesar da sua frequência, o diagnóstico de ITU em pediatria apresenta-se complexo, principalmente na primeira infância. Atrasos no diagnóstico e no tratamento podem ter efeitos no agravamento do estado clínico do doente e repercussão no prognóstico renal a longo prazo. A incidência de ITU pediátrica varia com a idade e o sexo e é difícil de estimar porque a maioria dos estudos epidemiológicos publicados são heterogêneos, principalmente no que diz respeito à definição de ITU, às populações estudadas e à metodologia utilizada para a colheita de urina. Estima-se uma maior incidência anual no primeiro ano de vida no sexo masculino (3,2% vs 2,0%) com uma incidência acumulada até aos 16 anos maior no sexo feminino (11,3% vs 3,6%). As crianças de raça caucasiana apresentam uma prevalência de ITU superior às de raça negra (8% vs 4,7%) (4, 15).

A cistite aguda ocorre, predominantemente, em mulheres sem doenças de base e sem anomalias funcionais ou estruturais (2, 4, 6). Estima-se que uma em cada duas

mulheres tenha, pelo menos, uma infecção urinária e, pelo menos, uma recidiva em 12 a 18 meses (16). No sexo feminino, uma grande proporção terá apresentado um episódio de cistite antes dos 40 anos e entre 50 e 80% das mulheres em fase de pré-menopausa, terá tido, pelo menos, um episódio de ITU ao longo da vida (2, 4, 6) e destas 90%, será uma cistite (6). Até aos 24 anos, aproximadamente uma em cada 3 mulheres desenvolve um episódio de ITU (4).

Em relação à recorrência, cerca de 20 a 30% das mulheres que têm uma ITU desenvolvem episódios recorrentes. A taxa de recorrência varia de 0,3 a 7,6 infecções por paciente por ano, com uma média de 2,6. Não é incomum ocorrerem recorrências múltiplas a seguir a uma infecção inicial, resultando em episódios sequentes. Esta sequência podem estar temporalmente relacionada com o aparecimento de um novo fator de risco ou lesões na camada epitelial externa da bexiga resultante da fixação microbiana durante a cistite aguda. A probabilidade de recorrência diminui com o aumento do tempo desde a última infecção (2).

O pico de incidência de infecções não complicadas do trato urinário inferior em mulheres observa-se entre os 18 e os 39 anos (coincidindo com a idade de máxima atividade sexual na mulher). Em Portugal, calcula-se que, aos 70 anos, 15% das mulheres apresentem BAS, número que aumenta para os 30-40% em idosas hospitalizadas ou em instituições de geriatria (6).

Na gravidez, as ITU representam as infecções bacterianas mais frequentes, complicando cerca de 20% das gestações e sendo responsáveis por 10% dos internamentos durante a gravidez (9).

1.3. Fatores de Risco

As características anatómicas do sexo feminino, nomeadamente o menor tamanho da uretra e a localização desta mais próxima do ânus, proporcionam uma maior ocorrência de ITU bacterianas, decorrentes de contaminação com bactérias da flora fecal, sendo este dado transversal à maioria dos estudos realizados no mundo ao longo dos tempos (2-4, 8).

No sexo feminino, os factores de risco podem ser divididos em função da idade (2, 4):

- Mulher jovem na pré-menopausa:
 - Relações sexuais;
 - Uso de diafragma com espermicida;
 - Troca de parceiro sexual;

- Mãe com histórico de ITU;
- Histórico de ITU durante a infância.
- Mulher idosa na pós-menopausa:
 - Histórico de ITU antes da menopausa;
 - Incontinência urinária;
 - Vaginite atrófica, devido à deficiência de estrogênio;
 - Cistocele;
 - Volume residual de urina após esvaziamento;
 - Estado de secreção do antígeno do grupo sanguíneo;
 - Cateterismo urinário;
 - Deterioração da higiene;
 - Diabetes Mellitus.

Verificou-se que a cistite esta temporalmente relacionada com a prática de relações sexuais, estando implícita uma relação de causa-efeito, com o aumento do risco relativo a variar de 1,4 a quando de um episódio de coito a 4,8 em consequência de 5 episódios de coito na semana que precede a infecção (2, 4, 8).

A maioria dos homens que desenvolvem ITU têm anomalias funcionais ou anatómicas do trato urinário, nomeadamente obstrução urinária secundária a hipertrofia prostática. A ausência de circuncisão é também associada com o aumento do risco de ITU devido a *E. coli* colonizar frequentemente a glândula e o prepúcio e posteriormente migrar para o trato urinário via uretra (2).

Em resumo, a AEU, classificou os fatores de risco para a ITU segundo a escala “ORENUC” (tabela 1) (4).

Tabela 1 - Escala “ORENUC” para a classificação dos factores de risco nas ITU, adaptado de *Guidelines on Urological Infections*, 2015 (4).

Tipo	Categoria do fator de risco	Exemplo
O	Factor de risco não associado	Mulher saudável na pré-menopausa.
R	ITU Recorrente, mas sem risco severo	Comportamento sexual e dispositivos de contraceção; Deficiência hormonal pós-menopausa, Tipo secretor de alguns grupos sanguíneos; DM controlada.

E	Extra-urológico, com risco de maior severidade	Gravidez; Sexo masculino; DM mal controlada; Imunossupressão relevante; Doenças do tecido conjuntivo; Recém-nascido prematuro.
N	Doença Nefropática, com risco de maior severidade	Insuficiência renal relevante; Nefropatia poliquística.
U	Fator de risco Urológico, com risco de maior severidade que pode ser resolvida com terapia	Obstrução uretral (p.e. cálculos renais); Cateterismo urinário transiente; BAS; Disfunção da bexiga neurogénica controlada; Cirurgia urológica.
C	Cateterismo urinário permanente e fator de risco urológico não-solucionável com risco de severidade maior	Tratamento urinário com cateterismo de longa duração; Obstrução urinária não tratável; Bexiga neurogénica mal controlada.

1.4. Etiologia

As bactérias são os principais microrganismos responsáveis pelas ITU (2-4, 6, 13). Nas infeções não complicadas do trato urinário inferior em ambulatório, 95% são produzidas por uma única espécie (infeção monomicrobiana) (6, 13).

Os agentes etiológicos da maioria dos episódios de ITU são microrganismos aeróbios Gram-negativo provenientes do cólon intestinal, sendo as enterobactérias da flora fecal a colonizar a zona urogenital (2-4, 6, 8, 13). Uma minoria de episódios possui uma etiologia exógena, ou seja, são produzidos por microrganismos ambientais introduzidos nas vias urinárias durante a sua manipulação (6). O principal agente etiológico da ITU em ambulatório, independentemente da faixa etária é a *E. coli* (2, 4-6, 17).

Nos EUA, na cistite aguda não complicada os agentes etiológicos são os seguintes: *E. coli* (75 – 90%); *Staphylococcus saprophyticus* (5 – 15%) (particularmente frequente em mulheres jovens); *Klebsiella spp*, *Proteus spp*, *Enterococcus spp* e *Citrobacter spp* (2-4, 6, 8, 13). Na Europa e no Brasil, são descritos padrões semelhantes (2, 4-6, 17).

O espectro de agentes etiológicos na pielonefrite não complicada é similar, com a *E. coli* a ser o principal agente etiológico. Na ITU complicada, predomina a *E. coli*, contudo, outros bacilos aeróbios Gram-negativo, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp*, *Proteus spp*, *Citrobacter spp*, *Acinetobacter spp* e *Morganella spp*, são frequentemente isolados. Bactérias Gram-positivo (*Enterococcus spp* e *Staphylococcus aureus*) e leveduras são também importantes uropatógenos em ITUs complicadas (2)

Na tabela 2, observam-se as espécies bacterianas isoladas com maior frequência em uroculturas de doentes com infecção urinária extra-hospitalar, procedentes de um estudo realizado em Portugal no ano de 2008 e de um estudo Europeu, ambos de mulheres com ITU não complicada (6).

Tabela 2 - Espécies bacterianas mais incidentes e perfil de sensibilidade aos antimicrobianos, encontrado de acordo com “Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Eighteenth Informational Supplement”, adaptado de “Cistite não complicada na mulher” (6).

Espécie ou Género	Estudo Português (2008)		Estudo Europeu (2003)	
	≤ 50 anos (%)	> 50 anos (%)	18-50 anos (%)	51-85 anos (%)
De Gram-negativo				
<i>Escherichia coli</i>	71,7	75,9	77,7	75,3
<i>Proteus mirabilis</i>	7,0	10,2	5,2	9,2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6,2	3,6	-	-
<i>Klebsiella spp</i>	-	-	2,8	4,0
De Gram-positivo				
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	3,7	0,6	4,6	1,2
<i>Enterococcus spp</i>	2,2	1,8	-	-
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2,9	0,6	-	-

1.5. Patogénese

O trato urinário pode ser visto como uma unidade anatómica por onde uma coluna contínua de urina se encontra distribuída desde a uretra até aos rins. Na maioria das ITUs (cistites), a infeção bacteriana é iniciada pela colonização peri-uretral e ascensão da uretra até à bexiga (onde ocorre invasão do epitélio), e nas infeções renais pela contínua

subida pelos ureteres até ao parênquima renal. Contudo, a invasão da bexiga pelos uropatogénios nem sempre despoleta uma infeção sintomática (2-4, 6, 13, 18). Por exemplo: frequentemente, bactérias atingem a bexiga após relações sexuais, contudo, o normal esvaziamento da bexiga e as defesas do hospedeiro eliminam os microrganismos invasores; a utilização de cateteres urinários providencia uma superfície dentro do trato urinário que potencia a colonização bacteriana; e, micção anormal e/ou volume residual de urina pós-micção promovem a infeção. Em suma, qualquer acontecimento que aumente a probabilidade de entrada de microrganismos na bexiga e a sua permanência aumenta o risco de ITU (2).

Neste sentido, a ocorrência de sintomatologia decorrente de invasão tecidual, resulta da interação entre três fatores:

- Hospedeiro;
 - História genética;
 - Fatores comportamentais;
 - Doenças subjacentes;
 - Recetores teciduais específicos.
- Uropatogénios;
 - Tipo de microrganismo;
 - Presença de fatores de virulência;
 - Expressão de fatores de virulência.
- Meio ambiente.
 - Ecologia vaginal;
 - Retenção urinária/anomalias anatómicas;
 - Utilização de dispositivos médicos.

Fatores do Hospedeiro

Na mulher, as características genéticas do hospedeiro influenciam a sua suscetibilidade para a recorrência de ITUs, estando documentado que mulheres com ITUs recorrentes têm uma maior probabilidade de ter tido a primeira ITU antes dos 15 anos e de desenvolver ITUs durante a gravidez (2, 19).

A predisposição familiar à ITU recorrente resulta, entre outras causas, da presença de células uroepiteliais não secretoras de alguns antigénios de grupo sanguíneo que em contrapartida expressam glicolípidos (recetores específicos) com os quais a *E. coli* tem capacidade de se ligar, facilitando a colonização e a invasão tecidual, sendo a ocorrência de períodos de BAS mais incidente nestas mulheres (2, 20) que

estatisticamente apresentam o triplo de probabilidade de colonização da mucosa peri-uretral e vaginal por bactérias uropatogênicas (2). Outras mutações genéticas, nomeadamente ao nível da resposta imune: secreção de IgA (6, 20), recetor da interleucina 8 (gene CXCR1) e *Toll-like receptor* têm sido associadas ao aumento de ITU recorrente e pielonefrite. Polimorfismos no gene CXCR1 estão associados à sub-expressão do recetor da interleucina 8 à superfície dos neutrófilos, diminuindo a resposta destes contra a invasão do parênquima renal (2).

Fatores dos Uropatogénios

Um trato urinário anatomicamente normal apresenta um potencial de resistência à infeção superior a um trato comprometido anatómica e funcionalmente. Nem todas as linhagens de *E. coli*, o microrganismo mais bem estudado, têm a mesma capacidade para colonizar o trato urinário. Só algumas linhagens com determinados fatores de virulência são capazes de produzir uma infeção em doentes com o aparelho urinário intacto. Assim, estirpes de *E. coli* (predominantemente) expressam geneticamente fatores de virulência, nomeadamente adesinas de superfície que são responsáveis pela ligação a recetores específicos presentes nas células uroepiteliais (primeiro estágio da patogénese da ITU) (6, 10, 21).

As fímbrias P interagem com recetores específicos do epitélio renal e têm um potencial de ligação a antigénios dos eritrócitos do grupo sanguíneo P que contém resíduos de D-galactose-D-galactose. As fímbrias P são importantes na patogénese da pielonefrite e posterior invasão da corrente sanguínea (2, 20, 21).

Outro tipo de adesinas, as fímbrias tipo 1, não são expressas em todas as estirpes de *E. coli* e pensa-se que desempenham funções na infeção inicial da bexiga através da ligação às uroplaquinas da superfície luminal. A ligação das fímbrias tipo 1 às células uroepiteliais inicia uma série complexa de sinalização celular que culmina na apoptose e exfoliação destas células (2). As invasinas ou outros elementos como as ilhas de patogenicidade (genes responsáveis pelos fatores de virulência que se encontram agrupados em fragmentos de DNA (do inglês, *Deoxyribonucleic Acid*) denominados "ilhas de patogenicidade") (6). Outros fatores de virulência da *E.coli* incluem: hemolisinas e fator citotóxico necrotizante. Quanto mais fatores de virulência expressar uma estirpe de *E. coli*, mais virulenta é, sendo os serogrupos de Kauffman O1, O2, O4, O6, O16 e O18, as estirpes de *E.coli* mais incidentes em ITUs (20).

Outro exemplo de fatores de virulência dos uropatogénios é o *swarming* expresso por bactérias pertencentes à espécie *Proteus mirabilis*, que permite a adesão e colonização de superfícies como cateteres introduzidos no trato urinário (20, 21).

Fatores Ambientais

Na composição da urina existem características antimicrobianas com capacidade de impedir a ITU, nomeadamente: pH ácido, concentração elevada de ureia, elevada osmolaridade e vários ácidos orgânicos que impedem a sobrevivência da maioria das bactérias. Contudo, outros fatores ambientais potenciam o desenvolvimento da ITU, nomeadamente a ecologia vaginal e as anomalias funcionais e anatómicas do trato urinário (2, 10).

A colonização do introito vaginal e da área peri-uretral por microrganismos da flora intestinal é o passo inicial da patogénese da ITU. A prática de relações sexuais e o uso de espermicidas que contém nonoxinol-9 (agente tóxico para a microflora vaginal) aumenta o risco de colonização vaginal por *E. coli* e bacteriúria. Após a menopausa, a microflora vaginal é alterada, ocorrendo uma diminuição de *Lactobacillus* e aumento de bactérias Gram-negativo (2).

De outro modo, qualquer condição que induza obstrução urinária, como cálculos renais ou cateteres urinários (proporcionam uma superfície inerte para a colonização e formação de biofilmes) predispõe o hospedeiro a ITU. Assim, refluxo vesico-uretral, obstrução uretral secundária à hipertrofia da próstata, bexiga neurogénica e cirurgias urinárias, desencadeia dificuldades de esvaziamento da bexiga e proporcionam um ambiente favorável à ITU. Na pielonefrite, durante a gravidez, a inibição do peristaltismo urinário e a diminuição do tónus uretral envolvido no refluxo vesico-uretral são fatores importantes na patogénese (2). Por fim, fatores anatómicos da mulher, como a reduzida distância da uretra ao ânus, são considerados a causa primária de a ITU ser predominantemente uma patologia da mulher jovem comparativamente ao homem jovem (2, 4, 6, 8, 19)

Por fim, a patogénese da ITU pode ser desencadeada a partir de 4 vias (2, 4, 6):

Via ascendente: Ascensão de microrganismos através da uretra (explicada anteriormente);

Via hematogénia/linfática: Infeções primárias noutra órgão/localização corporal por microrganismos tais como: *Salmonella spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Candida spp.* e *Mycobacterium tuberculosis* que atingem os rins via corrente sanguínea;

Via Direta: Instrumentação ou cateterização da bexiga despoleta ITU em 1 a 2% dos casos.

1.6. Sintomatologia

Na suspeita de uma ITU, com vista ao correto diagnóstico e terapêutica a aplicar, é preponderante a correta caracterização da síndrome clínica, nomeadamente: BAS, cistite não complicada, pielonefrite, prostatite ou ITU complicada (tabela 3) (2).

Tabela 3 - Sintomatologia presente em complicações urológicas (2-4, 6, 11, 13, 18).

Síndrome Clínico	Sinais e Sintomas
BAS	Sem sintomas locais nem sistémicos relativos ao trato urinário.
Cistite	Disúria; Polaquiúria; Urgência miccional; Noctúria; Desconforto suprapúbico; Hematúria; Urina com cheiro fétido e/ou alterações na cor. Tenesmo urinário.
Pielonefrite - Suave	Febre baixa; Possível presença de dor lombar unilateral ou dor angular costovertebral .
Pielonefrite - Severa	Febre elevada e calafrios; Náuseas; Vómitos; Dor lombar; Sintomas de cistite não necessariamente presentes.
Prostatite Infeciosa	Disúria; Polaquiúria; Dor pélvica, prostática e/ou perianal; Febre e calafrios; Cistite recorrente.

ITU complicada

Sintomas de cistite ou pielonefrite em mulheres ou homens com predisposição anatómica ou funcional para infeção, com instrumentação no trato urinário ou com predisposição para atraso na resposta à terapêutica.

1.7. Diagnóstico

O diagnóstico de qualquer síndrome de ITU é iniciado com a história clínica detalhada relatada ao médico pelo doente, tendo na cistite não complicada um elevado valor preditivo (2, 4). Na mulher sem complicações no trato urinário, quando apresenta apenas um sintoma (disuria, polaquiúria, hematúria ou dor lombar) a probabilidade de cistite aguda ou pielonefrite é de 50%. Se não ocorrer corrimento vaginal e na ausência de fatores de risco, a probabilidade de diagnóstico correto ascende a 90% e, se nas condições anteriores, estiverem associados 2 sintomas a probabilidade de ITU é de 96% sem recurso a qualquer exame laboratorial. Nestes casos, é iniciada terapêutica antimicrobiana empírica. Contudo, o mesmo não se aplica no diagnóstico em crianças, adolescentes, grávidas, homens e pacientes com ITU complicada (2).

De outro modo, quando a prática de relações sexuais estiver envolvida, deve ser colocada a hipótese de doenças sexualmente transmissíveis (DST) e efectuar um diagnóstico de exclusão para patologias tais como: cervivite (*C. trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*), vaginite (*Candida albicans*, *Trichomonas vaginalis*), uretrite herpética, cistite intersticial, vulvovaginite, entre outras, especialmente em mulheres jovens com menos de 25 anos (2).

Na mulher não grávida e sem factores de complicação, o único exame complementar recomendado é a tira de teste físico-químico (análise sumária de urina). A avaliação do sedimento urinário e a urocultura devem ser reservados para doentes com pielonefrite não complicada, infeção recorrente ou com sintomatologia atípica. Estes últimos, assim como aqueles que não respondem à terapêutica empírica, devem ser apropriadamente estudados incluindo exames de imagem ou funcionais (2, 4, 11).

No diagnóstico são usadas várias análises de urina: tira de teste físico-químico, visualização microscópica do sedimento urinário, urocultura e teste de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA) quando a urocultura é positiva. As colheitas de urina devem ser realizadas antes da toma de qualquer antimicrobiano (2, 4, 9).

Da utilização da tira de teste, a identificação dos seguintes achados é um indicador de ITU:

- Nitritos: apenas bactérias da família *Enterobacteriaceae* convertem nitratos a nitritos;
- Esterase leucocitária: enzima produzida pelos leucócitos polimorfonucleares;
- Sangue.

Na ocorrência de negatividade nos indicadores anteriores, deve-se proceder à visualização microscópica do sedimento urinário e à urocultura, de modo a ser explicada a sintomatologia apresentada (2, 9).

Os parâmetros mais importantes a ter em conta na análise semi-quantitativa do sedimento urinário para o diagnóstico de ITU são: leucócitos e bactérias (maioria dos casos) e eritrócitos (verifica-se hematúria em 30% dos casos) (2, 4). De notar que a presença de fungos, cristais, cilindros, muco entre outros, são fatores a ter em consideração para o diagnóstico de eventuais patologias do trato urogenital (22).

Actualmente, a identificação da(s) estirpe(s) bacteriana(s) através da urocultura é o *gold standard* para o diagnóstico de ITU, contudo, o facto de o resultado não ficar disponível dentro de 24h é um dos motivos para a iniciação da terapêutica empírica (2).

Relativamente à interpretação da urocultura, estudos envolvendo mulheres com sintomas de cistite têm verificado que um limiar de colónias $>10^2$ UFC/mL é mais sensível (95%) e específico (85%) que o limiar de 10^5 UFC/mL para o diagnóstico de cistite aguda. No homem, o nível mínimo de UFC/mL para o diagnóstico de ITU parece ser 10^3 (2), contudo a AEU recomenda um limiar de $\geq 10^3$ UFC/mL e $\geq 10^4$ UFC/mL, respectivamente para a cistite não complicada na mulher e ITU no homem (4).

As amostras de urina frequentemente analisadas estão contaminadas com flora normal vaginal, uretral e da pele, verificando-se o crescimento de mais do que uma estirpe. Contudo, nos casos de indivíduos expostos a cateterização prolongada ou retenção urinária crónica, um crescimento misto, de acordo com o quadro clínico, pode ser valorizado (2).

1.7.1. Cistite no homem

Os sinais e sintomas da cistite no homem são semelhantes aos da mulher, contudo existem algumas recomendações. A colheita de urina para a cultura é fortemente

recomendada quando um homem tem sintomas de ITU. A verificação de bacteriúria pode diferenciar as síndromes menos comuns de prostatite bacteriana aguda e crónica da entidade muito comum denominada síndrome de dor pélvica crónica, a qual não está associada a bacteriúria e, portanto, a terapia antimicrobiana não tem efeito (2).

Homens com ITU febril por vezes têm níveis elevados de antigénio específico da próstata (PSA, do inglês *prostate-specific antigen*), bem como aumento do volume protático e das vesículas seminais, que são achados indicadores de envolvimento prostático. Além destes, sintomas de retenção urinária, recorrência precoce de ITU, hematúria e dificuldades de micção são indicadores de distúrbios que necessitam abordagem cirúrgica (2).

1.7.2. Bacteriúria Assintomática (BAS)

O diagnóstico de BAS envolve critérios microbiológicos e clínicos. Microbiologicamente, $\geq 10^5$ UFC/mL, excepto em indivíduos cateterizados, onde o limiar é $\geq 10^2$ UFC/mL e clinicamente, o critério é a ausência de sintomas relacionados com as ITUs (2).

1.7.3. ITU Pediátrica

Na população pediátrica, a suspeita clínica de ITU fundamenta-se em sinais e sintomas com diferentes graus de especificidade. Nas crianças com idade inferior a 24 meses, os sintomas são muito inespecíficos, sendo a febre a principal queixa. Na população pediátrica após os 24 meses de idade, a presença de febre e dor lombar orienta para uma localização do processo inflamatório no parênquima renal (4, 15).

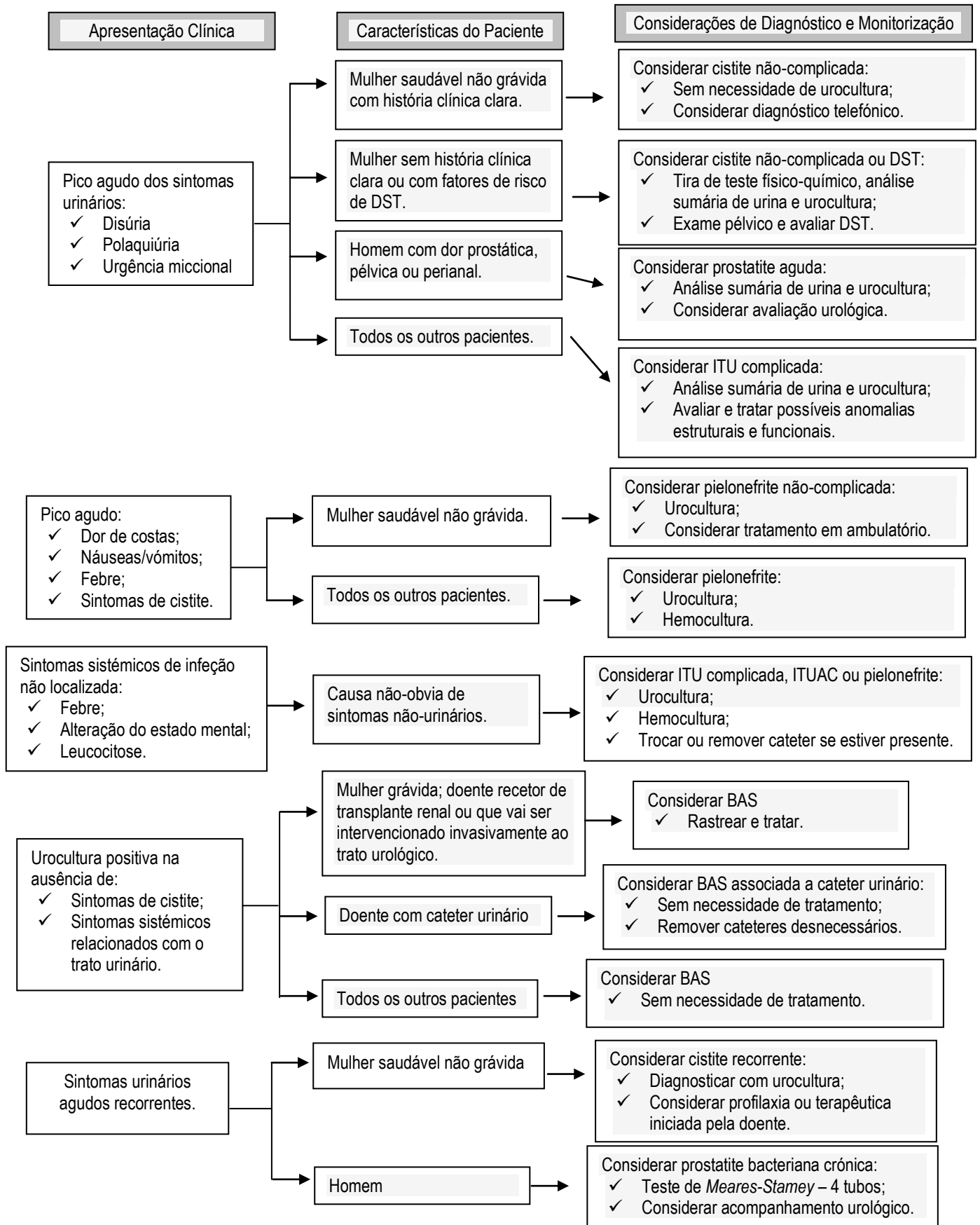
Sintomatologia urinária como disúria, polaquiúria ou incontinência orientam para uma localização no trato urinário baixo. Esta sintomatologia nem sempre corresponde a ITU e pode coexistir noutras patologias como vulvovaginite, parasitose intestinal, litíase ou alterações funcionais da micção. Neste contexto, a suspeita clínica de ITU justifica sempre a realização de análise sumária de urina e urocultura para confirmação do diagnóstico. Um diagnóstico de ITU implica uma colheita asséptica de urina por técnica que permita a confirmação ou exclusão de modo inequívoco (4, 15).

Os métodos mais utilizados para colheita de urina são o jato médio na população pediátrica que controla os esfíncteres e o saco coletor nas crianças sem controlo de esfíncteres, contudo, estas técnicas apresentam risco de contaminação, principalmente o saco coletor, o que conduz a falsos positivos ou a resultados duvidosos. O risco é tanto

menor quanto maior for a atenção dispensada às técnicas de desinfecção perineal, à substituição periódica dos sacos coletores e à recolha de urina emitida o mais rápido possível. A valorização das técnicas de colheita de urina é importante porque os erros de diagnóstico não estão isentos de custos. Uma ITU não diagnosticada acarreta atraso no tratamento e possível lesão renal; uma ITU diagnosticada erradamente por urina contaminada desencadeia procedimentos terapêuticos e diagnósticos desnecessários ou desadequados. A punção suprapúbica (PSP) é considerada a técnica de excelência para colheita de urina mas é um procedimento invasivo, doloroso, que depende da perícia do executante e que nem sempre tem êxito. A algiação é também um procedimento invasivo, tecnicamente mais fácil de executar, menos doloroso do que a PSP, mas também com risco de contaminação. Estas técnicas estão recomendadas como provas de confirmação de ITU nos doentes que necessitam de um tratamento antibiótico imediato (4, 15).

A interpretação da urocultura, em função da técnica de colheita é efetuada como descrita anteriormente (secção 1.7), contudo, em rapazes, quando a urina é obtida por cateterização da bexiga, a urocultura é considerada positiva para uma contagem $>10^4$ UFC/mL e quando colhida em saco coletor, apenas uma contagem de $\geq 10^5$ UFC/ mL é considerada positiva. Por fim, biomarcadores como sangue, piúria e nitritos na análise sumária são valorizáveis (4).

1.7.3. Fluxograma de apoio ao diagnóstico e tratamento de ITU, adaptado de *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 2015 (2)



1.7.4. Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos (TSA)

Após a identificação do microrganismo isolado da urocultura quando esta é positiva, é realizado o TSA, que se caracteriza como um teste fulcral na orientação da terapêutica antimicrobiana. Este teste permite classificar o comportamento do microrganismo alvo face aos potenciais antibióticos em: suscetível, intermédio e resistente (4, 23-25).

A realização da urocultura e do TSA é recomendada quando (23, 26):

- Há suspeita de pielonefrite aguda;
- Na cistite em que não ocorre a resolução dos sintomas ou é desenvolvida uma cistite recorrente dentro de 2 a 4 semanas após o tratamento completo;
- Mulher com sintomas atípicos;
- Mulher grávida;
- ITUs complicadas;
- Homem com suspeita de ITU.

Com a exceção das síndromes clínicas onde é realizada terapêutica antimicrobiana empírica, a escolha do antibiótico a administrar, deve ser orientada pelo padrão de susceptibilidade dos antibióticos testados para o agente etiológico identificado. Relativamente ao conjunto de antibióticos a serem testados, a escolha resulta de (23, 26):

- Mecanismo de acção com comprovada eficácia para a classe do microrganismo;
- Eficácia verificada em estudos clínicos;
- Tolerância e ocorrência de reações adversas;
- Custo;
- Disponibilidade;

O TSA pode ser realizado através de várias técnicas :

- Teste de diluição em caldo – diluições dos antimicrobianos em meios de cultura líquidos;
- Método Etest (bioMérieux AB BIODISK) – método de difusão de antimicrobianos em gradiente;

- Difusão em disco de Kirby & Bauer – aplicação de discos calibrados de antimicrobianos sobre inóculo do microrganismo em agar de *Mueller-Hinton*.
- Métodos automatizados:
 - *MicroScan WalkAway (Siemens Healthcare Diagnostics®)*;
 - *BD Phoenix Automated Microbiology System (BD Diagnostics®)*;
 - *Sensititre ARIS 2X (Trek Diagnostic Systems®)*;
 - *Vitek 2 System (bioMérieux®)*.

O sistema *Vitek 2*, utiliza microtubos contendo diferentes antibióticos e em diferentes concentrações (diluições), onde é testado o crescimento do microrganismo após inoculação em densidades específicas e controladas. Através de monitorização turbidimétrica, é controlado o crescimento bacteriano e registada a concentração mínima inibitória (CMI) (24, 25).

A CMI define-se como a diluição mais baixa em que ocorre inibição do crescimento microbiano. A CMI pode ser testada através de meios sólidos (método *Etest®*) ou meios líquidos, sendo globalmente utilizados os métodos automatizados (23, 24).

Relativamente à interpretação dos testes executados exclusivamente pela via manual (diluição em caldo, *Etest* e difusão em disco), devem ser seguidas criteriosamente *guidelines*, como por exemplo as instituídas pelo Comité Nacional para os Padrões Clínico-Laboratoriais (NCCLS, do inglês *National Committee for Clinical Laboratory Standards*) (23, 24, 27).

1.7.5. Resistência aos Antimicrobianos

A resistência aos antimicrobianos é um fenómeno natural que representa uma séria ameaça à saúde pública, levando ao aumento dos custos com os cuidados de saúde em cerca de 1,5 biliões de euros anualmente em toda a Europa, ao insucesso terapêutico e à morte (cerca de 25 000/ano na Europa). A sua frequência crescente representa um problema complexo resultante de múltiplos fatores, entre os quais se encontra o uso indiscriminado dos antibióticos. Trata-se de um problema grave, à escala mundial, que afeta tanto os países desenvolvidos como os em desenvolvimento. A progressão da resistência aos antimicrobianos potencia o aparecimento de infeções multirresistentes, de tratamento difícil e dispendioso e, por ser irreversível, ou de reversão muito lenta, torna-se particularmente preocupante. A resistência aos antimicrobianos foi

considerada, pela Organização Mundial de Saúde (OMS) um problema prioritário, pelo que, desde 2001, instituíram medidas globais para o seu controlo, salientando-se a vigilância da resistência, a educação dos prescritores, dos profissionais de saúde e do grande público e a regulamentação da promoção de antibióticos pela indústria farmacêutica (1, 4, 13).

O uso de antibióticos em diferentes países europeus reflete o aumento global de estirpes resistentes. Na Europa, o consumo de antibióticos em doentes da comunidade, apresenta uma grande variação entre os diferentes países, com menor consumo no norte, moderado no leste e alto no sul. O consumo é avaliado em dose diária definida por 1000 habitantes por dia (DDD). Em 2002, a França tinha o maior consumo (32,2 DDD) e a Holanda o menor (10,0 DDD). Portugal ocupava a terceira posição, com cerca de 27 DDD. Entre 2000 e 2010, o consumo de antibióticos em Portugal continental passou de 24,12 para 22,40 DDD. O consumo de quinolonas em doentes da comunidade, em 2002, variava entre 3,76 DDD na Itália, 3,6 em Portugal e 0,17 na Dinamarca. No entanto, o consumo de tetraciclina, cefalosporinas, sulfonamidas e quinolonas diminuiu entre 2000 a 2009, com um aumento do uso de penicilinas em associação com inibidor das beta-lactamases. Segundo o mesmo estudo, na região centro de Portugal, o consumo de antibióticos, em 2009, era de 22,56 DDD (13, 28).

Em 2013, o relatório anual da rede europeia de vigilância à resistência antimicrobiana (EARS-Net, do inglês *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*) verificou variações relacionadas com a área geográfica, quer ao nível de microrganismos isolados quer no grupo de antimicrobianos, tendo-se verificado um gradiente de aumento de resistência do norte para o sul e de oeste para este, podendo verificar-se nas ilustrações 1,2,3 e 4 este padrão para a *E. coli*.

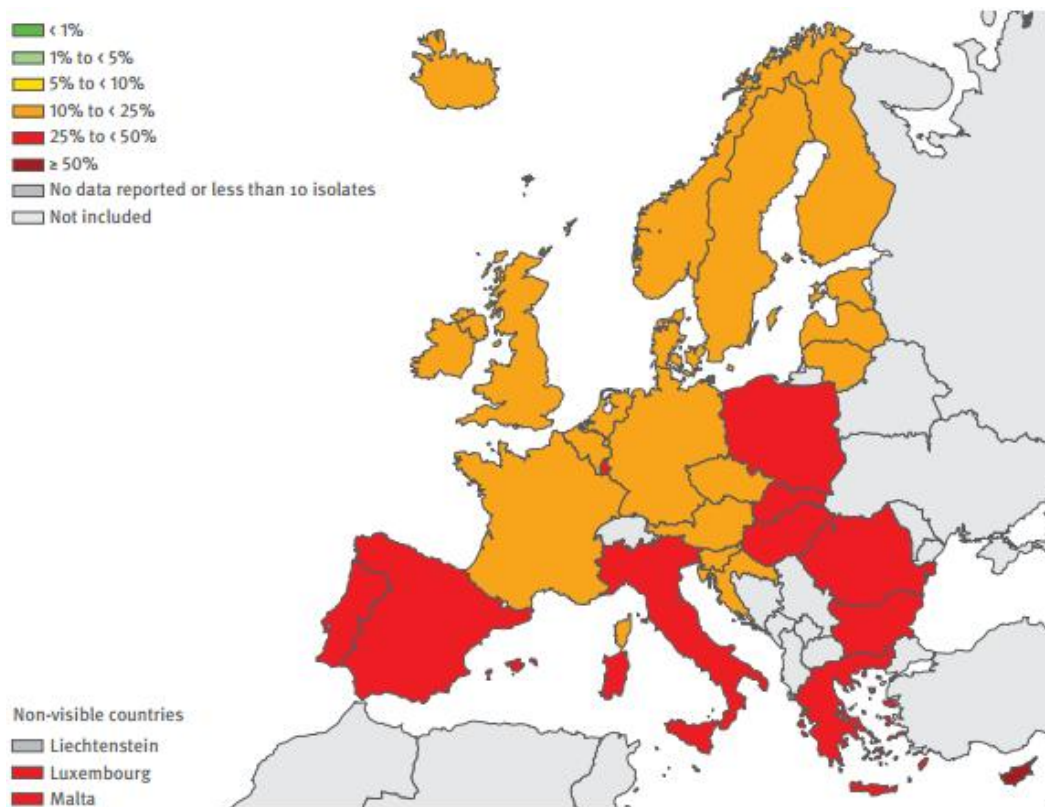


Ilustração 1 - *Escherichia coli*. Percentagem de isolados com resistência às fluoroquinolonas, por país europeu, em 2013, adaptado de *EARS-Net* (1)

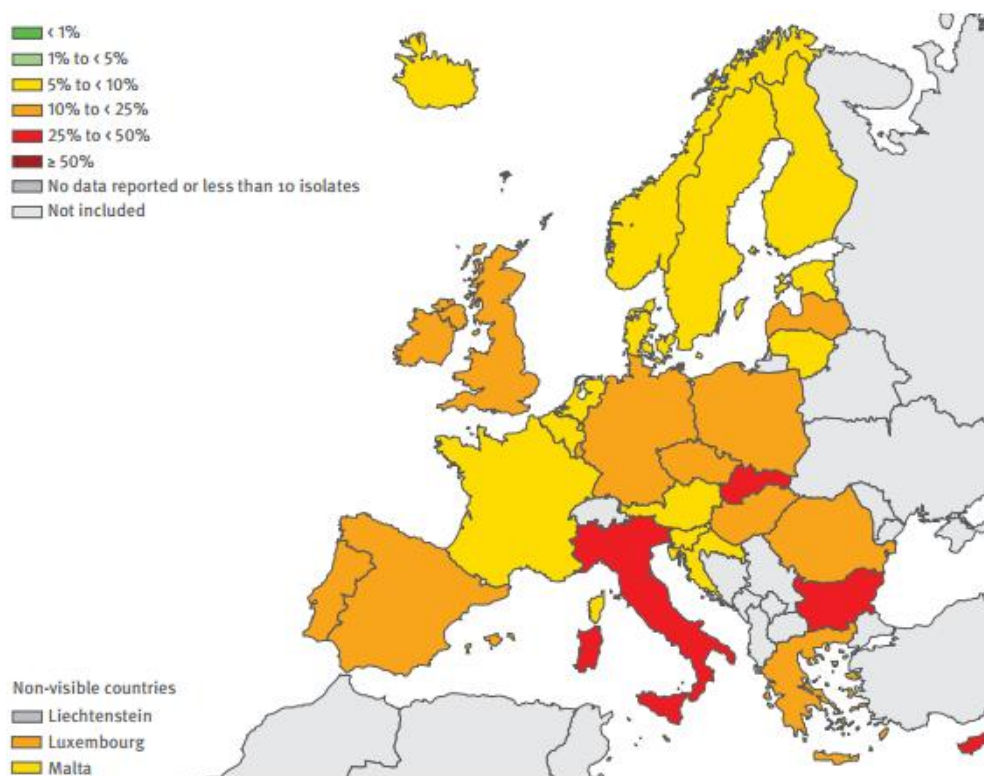


Ilustração 2 - *Escherichia coli*. Percentagem de isolados com resistência às cefalosporinas de 3ª geração, por país europeu, em 2013, adaptado de *EARS-Net* (1).

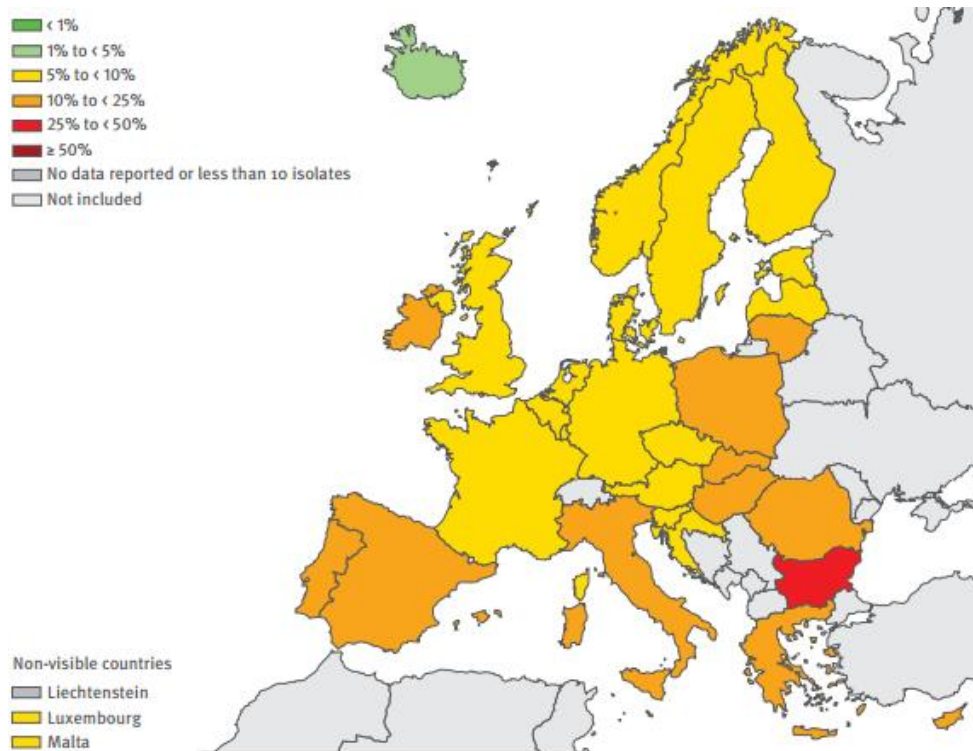


Ilustração 3 - *Escherichia coli*. Percentagem de isolados com resistência aos aminoglicosídeos por país europeu, em 2013, adaptado de EARS-Net (1)

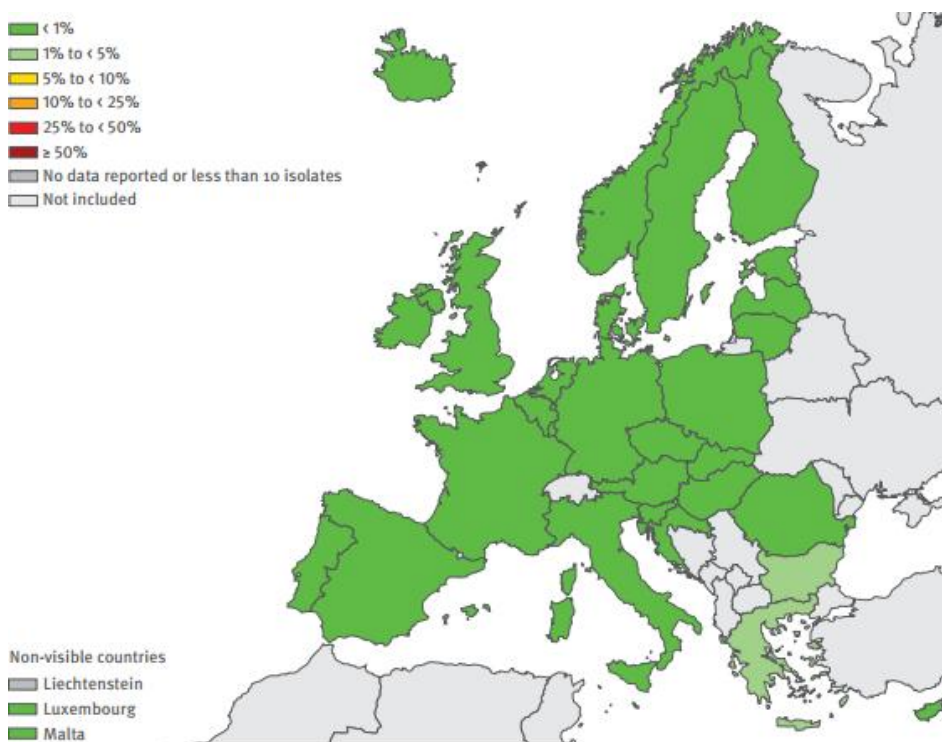


Ilustração 4 - *Escherichia coli*. Percentagem de isolados com resistência aos carbapenemos por país europeu, em 2013, adaptado de EARS-Net (1)

A nível global, em 2013 a tendência mais preocupante na Europa, foi a ocorrência de resistência em bactérias Gram-negativo (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter spp*). Para a *E. coli* e *Klebsiella pneumoniae*, verificou-se um aumento contínuo na resistência aos principais antimicrobianos. A maioria das estirpes isoladas relatadas à EARS-Net em 2013 foi resistente a pelo menos um dos grupos de antimicrobianos sob vigilância, e muitos deles mostraram resistência combinada a cefalosporinas de terceira geração, fluoroquinolonas e aminoglicosídeos. Ao longo dos últimos quatro anos (2010 a 2013), a resistência às cefalosporinas de terceira geração em *K. pneumoniae* e *E. coli* aumentou significativamente em muitos dos estados-membros da União Europeia. Muitos dos isolados resistentes às cefalosporinas de terceira geração eram produtores de ESBL. Além disso, a resistência a aminoglicosídeos, fluoroquinolonas e carbapenemes, assim como a resistência combinada às fluoroquinolonas, cefalosporinas de terceira geração e aminoglicosídeos aumentou significativamente para *K. pneumoniae*, contudo, este dado não se verificou para *E. coli*. (1).

O contínuo aumento da população de bactérias Gram-negativo produtoras de β -Lactamases de Espectro Alargado (ESBL, do inglês *extended-spectrum β -lactamase*) tem demonstrado resistência à maioria dos antibióticos, exceto para o grupo dos carbapenemes. Contudo, relatórios europeus recentes revelaram a emergência do aumento da prevalência de estirpes bacterianas produtoras de carbapenemases, tornando-as resistentes também a este grupo de antibacterianos, sendo este facto uma consequência do aumento da sua utilização, tendo-se verificado uma resistência média de 8,3% para *K. pneumoniae* e 0,2% para *E.coli* (1, 4). Porém, relativamente às bactérias Gram-positivo, verificou-se uma contínua diminuição da prevalência de *Staphylococcus aureus* metilicina-resistente (MRSA) como resultado de uma escolha seletiva dos doentes a tratar, contudo, verificou-se uma prevalência média de 18% (1).

Particularmente problemático é o aumento da resistência aos antibióticos de espectro alargado, nomeadamente às fluoroquinolonas e as cefalosporinas, devido ao consumo excessivo e ao desenvolvimento paralelo de co-resistência a outros antibióticos (dano colateral) (1, 4). Este aumento representa uma ameaça para os doentes sujeitos a cirurgias urológicas e ao homem em particular quando sujeito a biópsia prostática. Com o expectável desenvolvimento de poucos antibióticos nos próximos 5 a 10 anos, é urgente uma atitude prudente relativamente ao uso de antibióticos de modo a que se consiga atrasar o aumento constante das resistências (4). Assim, é essencial considerar vários fatores, como o meio ambiente do microrganismo alvo, o resultado do padrão de

suscetibilidade *in vitro*, o padrão de resistência local aos antimicrobianos, bem como os fatores de risco inerentes ao doente em específico, antes da prescrição de qualquer tratamento (1, 2, 4, 23, 29).

No panorama Nacional, segundo dados fornecidos pelo Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge ao EARS-Net referentes ao período de 2010-2013, relativamente à *E. coli*, verificou-se um aumento significativo na resistência às aminopenicilinas, fluoroquinolonas, cefalosporinas de 3ª geração e aminoglicosídeos. As estirpes de *K. pneumoniae* revelaram um aumento significativo na resistência às cefalosporinas de 3ª geração e as estirpes de *P. aeruginosa* e *Acinetobacter spp* não revelaram variações significativas. Em contrapartida, para *Staphylococcus aureus*, Portugal revelou uma diminuição significativa na percentagem de MRSA e em relação a *E. faecalis* e *E. faecium* não se registaram alterações significativas (1).

Cada classe de antimicrobianos tem um modo de acção específico e de modo a compreender como cada um actua é necessário o conhecimento prévio de características estruturais dos microrganismos, como por exemplo a parede celular. Apesar de as estruturas das bactérias Gram-positivo e Gram-negativo serem similares, existem diferenças importantes que determinam a escolha do antimicrobiano mais adequado á obtenção de uma maior eficácia terapêutica. Alguns agentes são ainda activos contra os dois tipos de bactérias, sendo designados por antimicrobianos de largo-espectro. Os mecanismos de acção dos agentes antimicrobianos incluem: inibição da síntese da parede celular (fosfomicina, β -lactâmicos, glicopeptidos, etc), desregulação do metabolismo dos ácidos nucleicos (quinolonas, nitrofurantoina, etc), da síntese proteica (aminoglicosídeos, tetraciclinas, macrólidos, etc), inibição de vias metabólicas (trimetoprim e sulfamidas), bloqueio de mecanismos de resistência bacteriano (inibidores das β -lactamases), entre outros (23, 30).

Ao longo de mais de 6 décadas de uso generalizado dos antimicrobianos, os microrganismos têm vindo a desenvolver resistências através de várias vias, nomeadamente: alteração da permeabilidade da parede/membrana celular restringindo locais alvo dos antimicrobianos; ativação de bombas de efluxo; produção de enzimas que destroem o antimicrobiano (β -lactamases); aquisição de vias metabólicas alternativas àquelas bloqueadas; aquisição de genes que conferem fenótipos de resistência através de mutações (em antigénios alvo) ou transmissão de informação genética por mecanismos como: conjugação, transformação, transdução e transposição. Os genes associados são transferidos através de grandes elementos de DNA extracromossomais denominados de plasmídeos ou outros elementos como *transposons* ou *integrons*. A

versatilidade das bactérias em se adaptarem a ambientes tóxicos aliada à sua capacidade de troca de DNA (do inglês *Deoxyribonucleic Acid*), promovem a resistência aos antimicrobianos como um fenômeno biológico inevitável que continuará a provocar desafios no contexto clínico. Desta forma, a correta gestão dos atuais antimicrobianos e o desenvolvimento de novos, são ações vitais à proteção da saúde humana contra microrganismos patogênicos (23, 31).

1.8. Tratamento

O tratamento antimicrobiano é aplicado a qualquer ITU sintomática e a escolha do agente antimicrobiano, da dosagem e da duração terapêutica depende da síndrome clínica (local da infecção e da presença ou ausência de condições complicadas). No tratamento empírico, a escolha terapêutica, depende sobretudo do padrão de resistência local, fatores inerentes ao doente, como viagens recentes e toma de antimicrobianos, bem como os fármacos disponíveis, uma vez que a sua utilização depende da aprovação da entidade reguladora de cada país (2, 4, 6).

1.8.1. Cistite não-complicada na mulher não grávida

Nesta síndrome clínica, apesar dos “danos colaterais” (efeitos adversos que se caracterizam por eliminação da flora normal e seleção de estirpes multirresistentes) uma vez que os agentes etiológicos e os padrões de resistência aos antimicrobianos são conhecidos, muitos episódios podem ser geridos “telefonicamente” (2).

Os regimes de tratamento empírico têm vindo a diminuir a sua duração, passando de regimes de cobertura antibiótica de 7 dias a 3 dias e a um dia, pretendendo-se com esta mudança melhorar o cumprimento (realizado em ambulatório), reduzir custos e diminuir a frequência das reações adversas. Porém, quando se avaliam as vantagens potenciais dos seus custos, deve-se considerar o gasto adicional potencial que pode representar a falha do tratamento ou a ocorrência de recorrências (2, 6).

Tradicionalmente o TMP-SMX era a escolha de primeira linha para a terapêutica empírica, contudo a crescente evolução das resistências para níveis superiores a 20%, excluem o TMP-SMX das opções. A nitrofurantoína continua altamente ativa contra *E. coli*, (superior a 96%), contudo os médicos são geralmente reticentes a prescrevê-la devido à sua toxicidade renal e ao seu difícil cumprimento terapêutico (4 vezes por dia durante 5-7 dias) (2, 4, 6, 29).

A maioria das fluoroquinolonas são altamente eficazes como terapia de curta duração para cistite, com exceção da moxifloxacina que não atinge níveis urinários

adequados. As fluoroquinolonas utilizadas para UTI incluem ofloxacina, ciprofloxacina, levofloxacina, entre outras. A principal preocupação sobre o uso de fluoroquinolonas na cistite aguda é a propagação de resistência, não só entre uropatógenos mas também entre outros microrganismos identificados noutras infeções, como é exemplo *C. difficile* em ambientes hospitalares (2, 6).

A fosfomicina trometamol comporta-se como um antibiótico de primeira escolha para o tratamento empírico das cistites não complicadas em mulheres jovens, visto que nestas, a etiologia é maioritariamente devida à *E coli* (73,3%), assim como pela alta sensibilidade que mantém em Portugal (99,1%). A sua administração em dose única, que permite obter níveis antimicrobianos efetivos durante três dias, favorece o cumprimento terapêutico, evitando abandonos e, portanto, o surgimento de recidivas e seleção de estirpes resistentes. Os beta-lactâmicos, incluindo a amoxicilina/ácido clavulânico e as cefalosporinas orais (cefixima, cefuroxima) apresentam algumas desvantagens uma vez que apresentam um período de tratamento mais longo para atingir as mesmas taxas de erradicação, podendo apresentar mais efeitos secundários e maior frequência de recidivas (4, 6, 29).

Os antimicrobianos utilizados atualmente como primeira escolha no tratamento empírico da cistite não complicada na mulher estão sumariados na tabela 4 (2, 4, 6, 16, 29).

Tabela 4 - Fármacos utilizados no tratamento empírico da cistite aguda não complicada na mulher não grávida.

Antibiótico	Dosagem	Duração (dias)
1ª Escolha		
Fosfomicina trometamol	3000 mg (dose única)	1
Nitrofurantoína	100 mg/6h	5 - 7 dias
Alternativas		
Amoxicilina+ácido clavulânico	625 mg (500+125 mg)/8h	5 - 7 dias
Ciprofloxacina	250 mg/12h	3
Levofloxacina	250 mg (1 vez por dia)	3
Ofloxacina	200 mg/12h	3
TMP/SMX ^a	160/800 mg/12h	3
^a - se o padrão de resistência local para a <i>E. coli</i> for inferior a 20%.		

Se ocorrer recidiva após o tratamento, deve ser utilizado empiricamente um antibiótico de um grupo diferente do utilizado anteriormente, devendo, depois, a terapêutica ser modificada de acordo com a suscetibilidade aos antimicrobianos do agente isolado (16).

Paralelamente aos antimicrobianos, na abordagem terapêutica podem ser incluídos: analgésicos urinários (fenazopiridina) com o objetivo de aliviar o desconforto na bexiga; antissépticos urinários (metenamina); agentes acidificantes da urina (fosfato de sódio) e agentes antiespasmódicos (hiosciamina) (2).

1.8.2. Pielonefrite

Quando na pielonefrite os doentes apresentam invasão tecidual pelo microrganismo, o tratamento escolhido deve apresentar uma elevada probabilidade de erradicação e os níveis sanguíneos de fármaco devem elevar-se rapidamente. Derivado das elevadas percentagens de *E.coli* resistente ao TMP-SMX, as fluoroquinolonas têm assumido o papel de agente antimicrobiano de primeira escolha na pielonefrite aguda não complicada, quando localmente apresentem uma resistência <10% (2, 4, 16, 29). De acordo com a DGS, em Portugal é recomendado Ceftriaxona (1000mg IV ou IM, 1 toma, 7 a 14 dias) seguido de Cefuroxima (500mg/12h, 5 dias) nos casos de pielonefrite ligeira a moderada e Levofloxacina (750mg/dia, 5 dias) para os doentes intolerantes aos β -Lactâmicos, ou outros antibióticos que tenham revelado eficácia comprovada no TSA (2, 4, 16). Nos casos de pielonefrite grave com sepsis, em Portugal é recomendado Ceftriaxona (2000mg IV ou IM, decisão em meio hospitalar) e Gentamicina (5mg/kg/dia IV) seguido de antibioterapia dirigida pelo TSA. Para os doentes intolerantes aos β -Lactâmicos, ou outros antibióticos, a terapêutica deve ser dirigida pelo resultado do TSA (16).

1.8.3. ITU na mulher grávida

Nitrofurantoina, ampicilina e cefalosporinas são consideradas relativamente seguras na gravidez precoce. Sulfonamidas devem ser evitadas no primeiro trimestre (efeitos teratogénicos) bem como perto do final da gestação (kernicterus neonatal). As fluoroquinolonas devem ser evitadas devido a potenciais problemas no desenvolvimento de cartilagem. Deste modo, a ampicilina e as cefalosporinas têm sido usadas extensivamente, sendo o tratamento de 1ª escolha. Nos casos de pielonefrite são usados os β -Lactâmicos como opção terapêutica (2). De acordo com a DGS, em Portugal é

recomendado fosfomicina (3000mg/dia, 1 dia) ou amoxicilina+ácido clavulânico (625 mg (500+125 mg) /8h, 5 a 7 dias) (9, 16).

1.8.4. ITU no homem

Uma vez que a próstata está envolvida na maioria dos casos de ITU febril, o principal objetivo é eliminar a infecção prostática bem como a cistite associada. A escolha do antimicrobiano a aplicar deve resultar da suscetibilidade aos antimicrobianos evidenciada pelo TSA realizado na urocultura e hemocultura (se positivas). Contudo a duração do tratamento deverá oscilar entre 2 a 4 semanas (2).

1.8.5. ITU complicada

A ITU complicada caracteriza um grupo heterogéneo de doentes com diferentes alterações estruturais e funcionais do trato urinário. Desta forma, existe uma maior heterogeneidade de agentes etiológicos e de padrões de resistência. Portanto, o tratamento aplicado à ITU complicada deve ser guiado pelos resultados do TSA. Nos doentes com histórico de ITU, a existência de dados sobre TSA anteriores, permite iniciar empiricamente a terapêutica, enquanto são aguardados os resultados da urocultura e TSA (2, 4).

1.8.6. Bacteriúria Assintomática

O tratamento da BAS não diminui a frequência de infeções sintomáticas ou de complicações decorrentes, com exceção: da mulher grávida; pacientes a serem submetidos a cirurgia urológica e recetores de transplante renal. O tratamento da BAS nestes pacientes deve ser guiado pelos resultados do TSA. Nas restantes populações de pacientes não é aplicado qualquer tratamento (2, 4, 16). De acordo com a DGS, em Portugal é recomendado fosfomicina (3000mg/dia, 1 dia) ou amoxicilina+ácido clavulânico (625 mg (500+125 mg) /8h, 5 a 7 dias) na BAS em grávidas (16).

1.8.7. ITU Associada ao Cateter

A etiologia da ITUAC é heterogénea, pelo que os resultados do TSA são essenciais na orientação terapêutica. De outro modo, existem evidências que a troca de cateter, com vista a remoção dos microrganismos associados em biofilmes, caracteriza-se como prática terapêutica. Verificou-se ainda que no uso prolongado de cateteres, a administração de antibióticos, agentes acidificantes, antissépticos urinários, entre outras

opções, foram ineficazes na prevenção da bacteriúria e pelo contrário foram associados à emergência de microrganismos resistentes, pelo que, a remoção de cateteres desnecessários é a melhor estratégia na prevenção da ITUAC (2, 4).

1.9. Profilaxia

As medidas profiláticas gerais para a mulher com vista a prevenção da ITU são: ingestão de volume adequado de líquidos (sobretudo após o coito); não utilizar espermicidas, higiene pessoal adequada (principalmente após defecar); não reter a urina voluntariamente na bexiga, sobretudo após o coito, entre outros. Contudo, estudos têm demonstrado que os fatores de risco associados à não aplicação destas medidas profiláticas não se correlacionam com a recorrência de ITU (4).

A recorrência de cistite não-complicada na mulher em idade reprodutiva é comum. Neste sentido, existem três estratégias profiláticas disponíveis: profilaxia antimicrobiana contínua, pós-coito e tratamento iniciado pela doente. A profilaxia contínua e pós-coito baseia-se na administração de baixas doses de TMP-SMX, fluoroquinolonas ou nitrofurantoína. Estes regimes apresentam-se efetivos durante os 6 meses de profilaxia, contudo, têm vindo a ser associados à seleção de estirpes resistentes da flora fecal em tratamentos de 12 meses (2, 4). A profilaxia pós-coito, que apresenta taxas de sucesso equivalentes à profilaxia contínua, deve ser reservada para os casos em que existe uma relação causa-efeito entre a atividade sexual e os episódios de ITU (11). Em relação ao tratamento iniciado pela utente, trata-se de um procedimento em que a mulher possui conhecimentos que a capacitem para interpretar uma tira de teste físico-químico, antibióticos disponíveis e material de colheita de urina, de modo a que ao haver o reconhecimento pela própria da sintomatologia, imediatamente possa atuar e só posteriormente recorre ao médico para confirmar o diagnóstico, entregar urina para análise (colhida antes da toma de antimicrobiano) e monitorizar o estado de saúde (2, 4, 11).

1.9.1. Profilaxia não-antimicrobiana

Existem algumas medidas recomendadas sem recurso a antimicrobianos que em alguns estudos têm vindo a demonstrar eficácia na profilaxia da ITU recorrente:

- Restituição hormonal:

- Na mulher após a menopausa, através da aplicação local de estrogénio na vagina. Contudo tem-se verificado irritação vaginal em 6 – 20% das mulheres (2, 4, 11);
- Profilaxia Imunoativa:
 - O único imunoestimulante oral suficientemente documentado e recomendado pelas *guidelines* da EAU é o extrato de *Escherichia coli* (OM-89) – Uro-Vaxom®. A utilização deste lisado bacteriano reduz a taxa de recidivas infecciosas em 39%. Esta abordagem tem a mais-valia de não alterar a flora intestinal, a flora vaginal nem as taxas de resistência aos antibióticos (4, 11);
- Profilaxia com probióticos (*Lactobacillus spp*) (4);
- Profilaxia com arando vermelho (*Vaccinium macrocarpon*) (4):
 - Estudos têm verificado que a ingestão em cápsula ou sumo concentrado não reflete uma diminuição significativa na recorrência de ITU, contudo existem estudos contraditórios (4, 32);
- Profilaxia com d-manose:
 - Verificou-se que a ingestão de 2g de d-manose tem tanta eficácia quanto 50mg de nitrofurantoína na prevenção da recorrência de ITU (4);
- Instilação Endovesical:
 - Instilação endovesical de ácido ialurónico e sulfato de condroitina têm sido usados na restituição da camada de glicosaminoglicano na terapia da cistite intersticial e bexiga reativa na prevenção da recorrência de ITU. Contudo, segundo uma recente revisão da literatura, ensaios clínicos abrangentes devem ser instituídos de modo a validar esta medida terapêutica (4).

2. Objetivos

Partindo do pressuposto que os agentes etiológicos e os padrões de resistência aos antimicrobianos variam ao longo do tempo, de acordo com a região geográfica e as características do paciente, é de extrema importância a constante atualização destes dados de modo a conduzirem adequadamente a escolha dos antimicrobianos nas ITU em ambulatório onde é aplicada terapêutica de forma empírica (1-3, 5, 6, 11, 17, 29, 33, 34).

A escassez de estudos desde 2013, com o estudo europeu intitulado *Antimicrobial resistance surveillance in Europe* realizado com o apoio de entidades credenciadas de cada país, justifica a realização de uma investigação epidemiológica sobre a resistência aos antimicrobianos dos agentes etiológicos mais frequentes nas ITUs, especialmente na comunidade. Neste contexto, o presente estudo apresenta os seguintes objetivos:

- Caracterizar os agentes etiológicos das infeções do trato urinário em ambulatório, na região litoral norte de Portugal (acima do rio Douro);
- Determinar o perfil de resistência aos antimicrobianos dos microrganismos identificados.

3. Metodologia de Investigação

Foi realizado um estudo observacional, descritivo e transversal. A amostra é constituída pelos resultados laboratoriais das uroculturas realizadas no período temporal compreendido entre 18-04-2007 e 09-03-2015 num Laboratório da zona Norte de Portugal.

3.1. Seleção e caracterização da amostra

O laboratório parceiro apresenta diversos pontos de recolha de amostras, distribuídos pelos distritos do Porto, Braga e Viana do Castelo, conforme representado pelos círculos brancos da ilustração 5.

Geograficamente, o presente trabalho estuda uma amostra da população do litoral norte de Portugal Continental (acima do rio Douro). A estes pontos de recolha deslocam-se indivíduos em contexto de ambulatório e com prescrição médica para a realização da urocultura, não constando qualquer

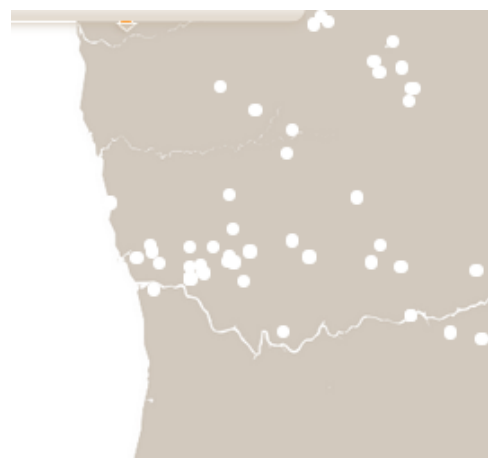


Ilustração 5 - Distribuição geográfica dos pontos de recolha de amostras do laboratório parceiro.

informação clínica sobre o paciente (presença ou ausência de fatores de complicação, entre outros). Por esse motivo e sabendo que em ambulatório a grande maioria de uroculturas é realizada em contexto de cistite aguda não complicada no sexo feminino (35), foram incorporadas na amostra todas as uroculturas realizadas.

3.2. Obtenção dos resultados

A obtenção dos resultados das uroculturas e dos TSA foi feita diretamente do sistema informático do Laboratório parceiro, não sendo efetuada qualquer prática laboratorial pelos investigadores neste estudo. Foram ainda recolhidos dados relativos ao sexo, à idade dos utentes e data de realização da análise.

Os procedimentos de recolha, conservação, transporte e análise laboratorial das amostras de urina foram desenvolvidos de acordo com o Manual interno da Qualidade do laboratório parceiro. Na base das instruções de trabalho constantes no manual, estão as *guidelines* dos seguintes organismos:

- Sociedade Americana das Doenças Infeciosas (IDSA, do inglês *Infectious Diseases Society of America*);
- Sociedade Americana de Microbiologia (ASM, do inglês *American Society for Microbiology*);
- Comité Nacional para os Padrões Clínico-Laboratoriais (NCCLS, do inglês *National Committee for Clinical Laboratory Standards*).

Relativamente à prática laboratorial importa referir algumas considerações, nomeadamente:

- A urina, preferencialmente a primeira da manhã e obtida do jato intermédio de micção asséptica após lavagem da zona genital, foi semeada em meio de cultura CLED (do inglês, *Cystine Lactose Electrolyte Deficient*). Após 24h de incubação em estufa de aerobiose a 37°C são visualizadas as placas de agar e contado o número de unidades formadoras de colónias (UFC), bem como as respetivas características morfológicas das colónias, sendo o resultado interpretado da seguinte forma (4, 26, 33):
 - Cultura negativa, quando ocorre um crescimento nulo;
 - Bacteriúria não significativa, quando ocorre uma contagem igual ou inferior a 10^3 UFC/mL;
 - Bacteriúria duvidosa / Flora polimicrobiana, quando ocorre uma contagem entre 10^3 e 10^5 UFC/mL, com presença de 3 ou mais estirpes sem predomínio;

- Bacteriúria significativa, quando ocorre uma contagem igual ou superior a 10^5 UFC/mL. Neste caso deve-se partir para a identificação do microrganismo, quando está presente apenas uma estirpe, ou quando as colónias predominantes conseguem assumir uma contagem igual ou superior a 10^5 ;
- Numa urina colhida por punção suprapúbica (PSP), todas as colónias encontradas, mesmo em número reduzido, são valorizadas;
- O TSA foi realizado a todos agentes etiológicos identificados nas bacteriúrias positivas.
- A identificação das estirpes e o TSA foram executados através do sistema automatizado VITEK 2™, da bioMérieux®. Em casos específicos (a pedido do médico prescritor) foi executado o método de difusão em disco de Kirby & Bauer. Os resultados foram classificados em sensível, intermédio e resistente.

3.3. Análise estatística

Neste estudo foram estudadas as seguintes variáveis: sexo (masculino e feminino); idade (através da distribuição dos utentes por quatro faixas etárias: 0-17; 18-39; 40-65; >65 anos); resultado da urocultura (bacteriúria positiva, bacteriúria negativa e flora polimicrobiana) e resultado do TSA (sensível, intermédio e resistente), bem como a sua relação em função do tempo. Relativamente ao TSA, as amostras com resultado 'intermédio' foram recodificadas pelos investigadores como resistentes.

O tratamento estatístico dos dados foi efetuado através dos programas: *Microsoft Office Excel® 2007* e *Statistical Package for the Social Sciences®* (SPSS), versão 17.0 para Windows. Para a comparação entre grupos, quando o número de ocorrências (n) de um dado evento é ≥ 5 , foi realizado o teste Z, e quando $n < 5$ realizou-se o Teste Exato de Fisher (teste não paramétrico).

Para a avaliação da variação em função do tempo, nomeadamente para a incidência das ITU e dos diferentes agentes etiológicos, bem como da resistência antimicrobiana, foi efetuada a regressão linear. Para a avaliação de variações significativas das variáveis em função do tempo, uma vez que estas apenas podem assumir valores entre 0 e 1 e o número de anos (n=9) é pequeno, não se verificaram os pressupostos da normalidade, pelo que foi aplicado o teste não paramétrico de correlação de *Spearman*. A significância dos resultados foi definida para um nível de significância de 0,05 ($\alpha=0,05$).

4. Resultados e Discussão

Na tabela 5 encontra-se o número total de exames bacteriológicos de urina obtidos (80 967) e a sua distribuição por sexos e idades (faixas etárias).

Tabela 5 - Distribuição do número total de amostras de urina por sexos e idades.

	Total		Mulher		Homem	
	n	%	n	%	n	%
Amostras de urina	80 967	100,00	60 644	74,90	20 323	25,10
Distribuição em função da idade (anos)						
0 - 17	5 146	6,36	3 326	64,63	1 820	35,37
18 - 39	22 477	27,76	20 628	91,77	1 849	8,23
40 - 65	27 670	34,17	18 947	68,47	8 723	31,53
>65	25 674	31,71	17 743	69,11	7 931	30,89

Legenda:

n – Número absoluto de amostras de urina.

A distribuição do número de amostras entre sexos evidencia, aproximadamente, uma proporção de 1 para 3, respetivamente de homens para mulheres. Este facto é explicado pelas características anatómicas do sexo feminino, nomeadamente o menor tamanho da uretra e a localização do meato urinário próxima do ânus, que se traduzem num fator de risco para ITU tornando-a maioritariamente numa doença da mulher (2-4, 6, 8). Neste contexto, a maior procura de assistência médica por parte da mulher, conduz a um maior número de exames bacteriológicos de urina (também designados por uroculturas), uma vez que esta análise é o *gold standard* para o diagnóstico e monitorização pós-terapêutica da ITU (2).

Sobre a distribuição em função da idade, verificou-se que a faixa etária “0 – 17” registou a menor percentagem de uroculturas (6,36%). Em idade pediátrica o diagnóstico de ITU é complexo, e por esta razão a gestão dos casos clínicos pediátricos é efetuada maioritariamente em contexto hospitalar e não em ambulatório (4, 15), onde foram recolhidos os dados, pelo que se verificou uma taxa menor comparativamente às restantes faixas etárias que variaram entre 27,76 e 34,17%.

Relativamente à distribuição entre sexos em cada faixa etária, verificou-se que os sexos feminino e masculino registaram aproximadamente cerca de 65 – 70% e 30 – 35% respetivamente, com exceção da faixa etária “18 – 39” onde se verificou um predomínio do sexo feminino que representa 91,77 % dos exames bacteriológicos de urina realizados. Esta faixa etária agrupa os indivíduos sexualmente mais activos e sabendo que o coito representa para as mulheres um fator de risco adicional para ocorrência de ITU (2-4, 11, 13, 20), compreende-se o acréscimo do número de exames bacteriológicos de urina realizados no sexo feminino comparativamente ao masculino, que apenas registou 8,23% nesta faixa etária.

4.1. ITU – Incidência

Do período temporal estudado (18-04-2007 a 09-03-2015) foram obtidos resultados de exames bacteriológicos de 80 967 amostras de urina, verificando-se 13 541 bacteriúrias positivas (16,72%), 61 268 bacteriúrias negativas (75,67%) e 6 158 (7,61%) com flora polimicrobiana.

4.1.1. Distribuição em função do sexo

O sexo feminino, em consequência do maior número de amostras estudadas (60 644 contra as 20 323 do sexo masculino) registou um predomínio em todos os resultados possíveis, respetivamente 85,47; 71,24 e 88,11% para as bacteriúrias positivas, negativas e com flora polimicrobiana.

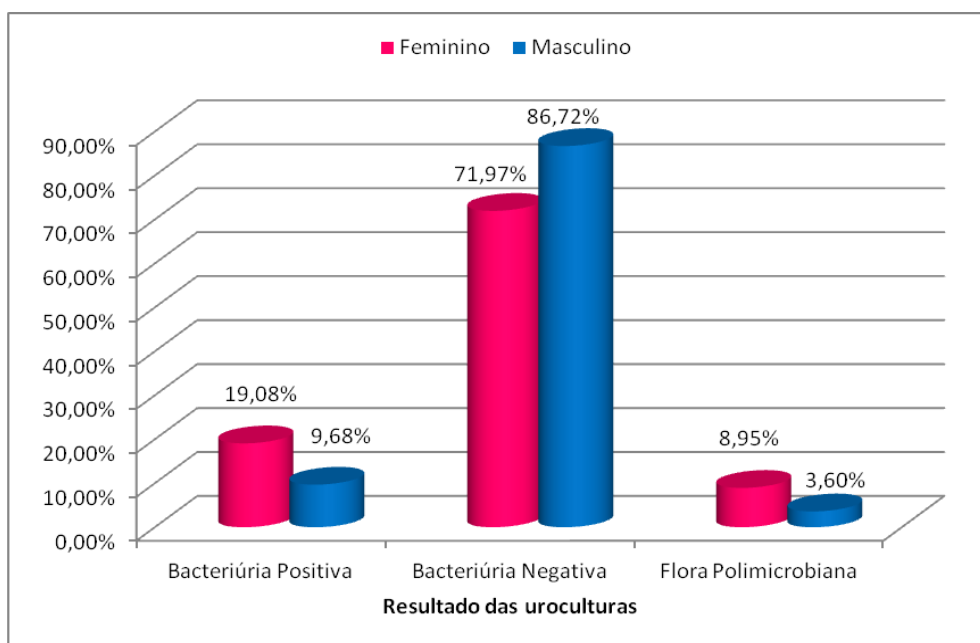


Gráfico 1 - Comparação do resultado das uroculturas entre sexos.

Tabela 6 - Distribuição do resultado das bacteriúrias em função do sexo.

	Mulheres		Homens		<i>p value</i> ^a
	n	%	n	%	
Amostras de urina	60 644	100,00	20 323	100,00	NA
Bacteriúria Positiva	11 573	19,08	1 968	9,68	0,000
Bacteriúria Negativa	43 645	71,97	17 623	86,72	0,000
Flora Polimicrobiana	5 426	8,95	732	3,60	0,000

Legenda:

n – Número absoluto de amostras.

^a – Valor de teste resultante da aplicação do teste Z para a comparação entre duas proporções.

NA – Não Aplicável

Com a aplicação do teste Z para a comparação de proporções das bacteriúrias positivas, negativas e flora polimicrobiana entre os sexos feminino e masculino, verificou-se que a percentagem de bacteriúrias positivas e flora polimicrobiana foi estatisticamente superior nas mulheres (*p value*=0,000) e a percentagem de bacteriúrias negativas foi consequentemente estatisticamente superior nos homens (*p value*=0,000).

De modo similar a outros estudos realizados em Portugal (3, 6, 7, 13) bem como verificado mundialmente, a incidência de ITU é significativamente superior no sexo feminino, sendo por esse facto caracterizada como doença da mulher (tabela 6) (2, 4).

4.1.2. Distribuição em função da idade

Relativamente à avaliação da incidência das infeções urinárias em função da idade dos utentes, procedeu-se à estratificação por 4 faixas etárias, respectivamente; 0-17; 18-39; 40-65 e >65 anos. O gráfico 2 evidencia a distribuição do número de uroculturas por faixa etária e o gráfico 3 a distribuição percentual do resultado (bacteriúria positiva, bacteriúria negativa e flora polimicrobiana). A idade dos utentes variou de 1 a 108 anos, com média de 51,65 (±22,19).

A faixa etária da idade pediátrica (0 – 17 anos) representa apenas 6,36% das uroculturas estudadas, sendo as faixas etárias da idade adulta (18 – 39; 40 – 65; >65 anos) a constituírem quase a totalidade da amostra (93,64%) (gráfico 2), corroborando a designação da ITU como uma doença maioritariamente do adulto. Em ambulatório, este

facto é justificado pela prática de actividade sexual no adulto jovem, bem como o menor cuidado com a higiene pessoal nos idosos (3, 4, 6, 7, 13).

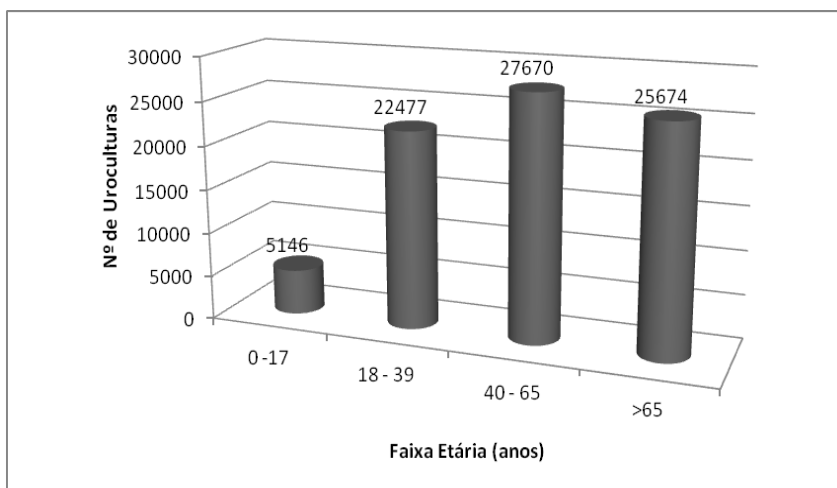


Gráfico 2- Distribuição do número total de exames bacteriológicos de urina por faixa etária.

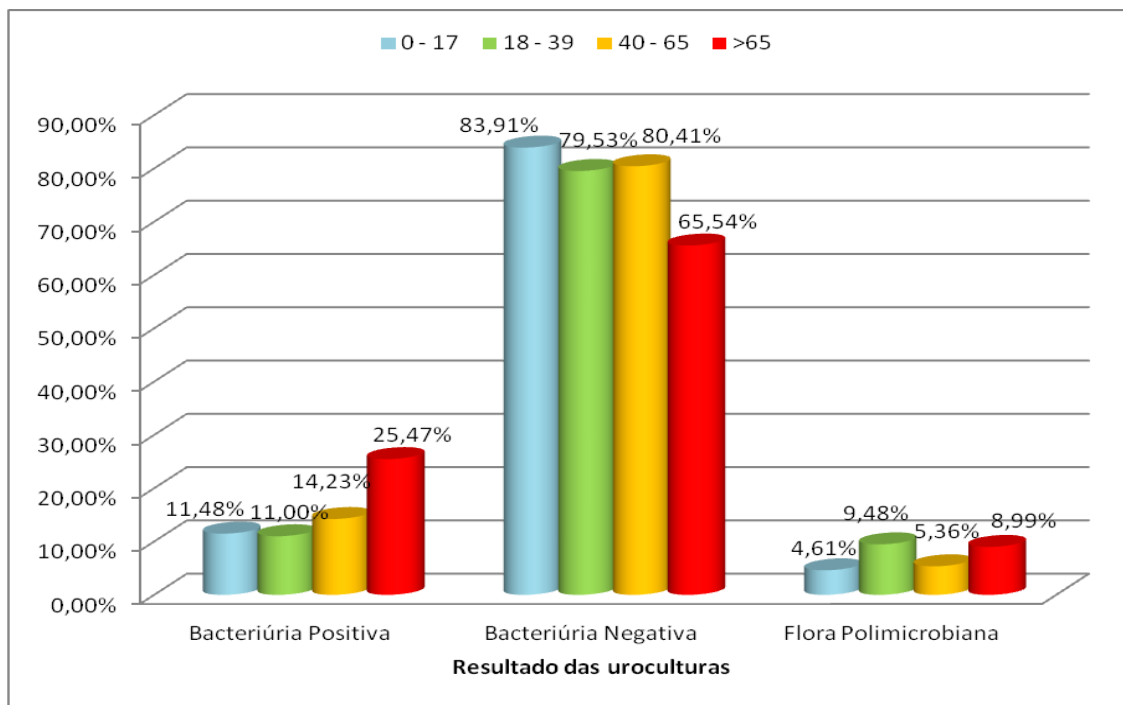


Gráfico 3 - Distribuição percentual do resultado das uroculturas por faixa etária.

A proporção de bacteriúrias positivas nos indivíduos com mais de 65 anos (exclusive) foi significativamente superior aos restantes ($p\ value = 0,000$).

A proporção de bacteriúrias negativas nos indivíduos com menos de 18 anos (exclusive) foi significativamente superior aos restantes ($p\ value = 0,000$).

A proporção de bacteriúrias negativas nos indivíduos com mais de 65 anos (exclusive) foi significativamente inferior aos restantes ($p\ value = 0,000$).

A proporção de resultados flora polimicrobiana nos indivíduos da faixa etária 18 - 39 foi significativamente superior aos restantes ($p\ value = 0,033$).

A proporção de resultados flora polimicrobiana nos indivíduos com menos de 18 anos (exclusive) foi significativamente inferior aos restantes ($p\ value = 0,013$) (gráfico 3).

No anexo A estão indicadas os resultados da totalidade dos exames bacteriológicos de urina distribuídos por faixa etária e por sexos (frequência absoluta e relativa) bem como o valor do teste Z ($p\ value$) resultante da comparação entre sexos, que permitiu verificar que a existência de diferenças estatisticamente significativas entre os sexos é transversal a todas as faixas etárias (3, 6, 13), quer nas bacteriúrias positivas quer nas com flora polimicrobiana e consequentemente também nas bacteriúrias negativas. Neste sentido, independentemente da idade, o sexo feminino apresenta maior probabilidade de desenvolver ITUs.

Os gráficos 4, 5 e 6, representam a distribuição percentual das bacteriúrias positivas, bacteriúrias negativas e com flora polimicrobiana, ao longo da idade dos utentes em ambos sexos.

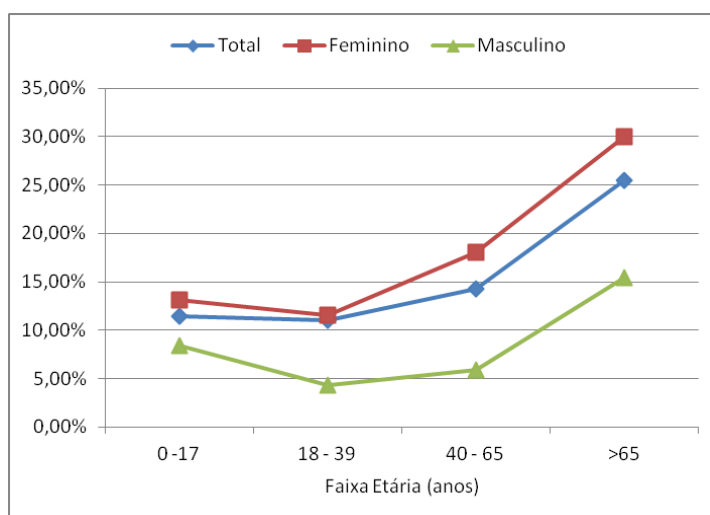


Gráfico 4 - Evolução das bacteriúrias positivas ao longo da idade dos utentes.

No gráfico 4 é notório um crescimento da incidência total de ITU com o aumento da idade. No adulto jovem a iniciação da prática sexual, trocas de parceiro, uso de espermicidas, entre outros, estão na base do aumento da ITU. Com o avançar da idade este facto deve-se principalmente a alterações de imunidade e comorbilidades decorrentes, tais como: alterações do trato urinário, incontinência, volume residual de urina após esvaziamento; diabetes mellitus, cateterismo urinário, demência e

deterioração da higiene (2-4, 6, 7, 13), culminando na mais elevada taxa de incidência a ser verificada na faixa etária representativa dos idosos (>65 anos), respetivamente 25,47% e no sexo feminino atingindo quase os 30%.

Principalmente no sexo masculino verificou-se uma diminuição da incidência de ITU da primeira para a segunda faixa etária, uma vez que em idade pediátrica é verificada maior ocorrência de anomalias congénitas do trato urinário que podem provocar, entre outras condições, refluxo vesical, que se caracteriza como um fator de risco para a ITU (2, 3, 36). Contudo, após esta faixa etária, foi verificado um aumento contínuo da incidência de ITU que é agravado após os 65 anos (15,38%), sobretudo devido ao desensolvimento de anomalias funcionais ou anatómicas do trato urinário, nomeadamente obstrução urinária secundária a hipertrofia prostática (2, 4).

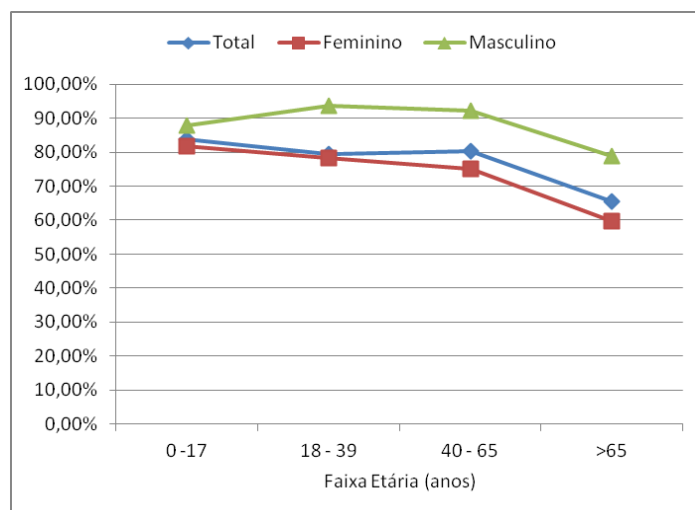


Gráfico 5 - Evolução das bacteriúrias negativas ao longo da idade dos utentes.

Contrariamente às bacteriúrias positivas, nas bacteriúrias negativas verificou-se uma tendência de diminuição em função da idade dos indivíduos (gráfico 5).

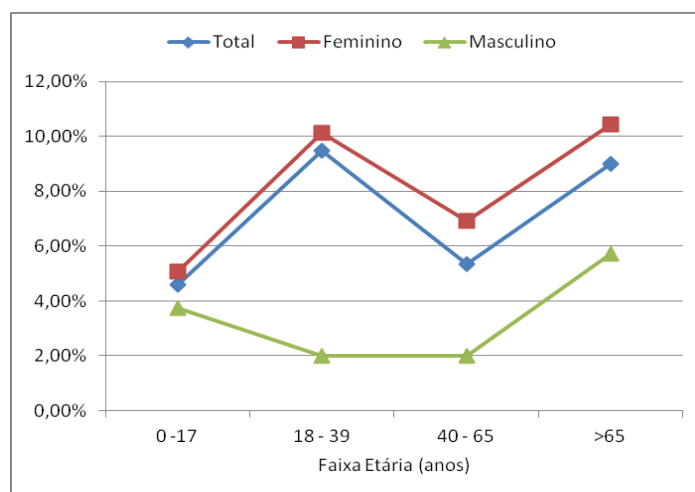


Gráfico 6 - Evolução das bacteriúrias com resultado de flora polimicrobiana ao longo da idade dos utentes.

Relativamente à deteção de flora polimicrobiana nas uroculturas (gráfico 6), verificou-se no sexo feminino um aumento da primeira para a segunda faixa etária e uma diminuição da segunda para a terceira, tendo-se verificado novo aumento nos indivíduos com mais de 65 anos. O primeiro aumento deve-se predominantemente à prática de relações sexuais e o segundo, devido a deterioração da higiene pessoal com incorreta higienização genital antes da colheita de urina, uma vez que se trata de uma medida de menor aceitação pelos idosos.

No sexo masculino, devido as características anatómicas favoráveis comparativamente ao sexo feminino, não se registaram grandes oscilações, tendo-se verificado uma ligeira diminuição da primeira para a segunda faixa etária e de seguida um aumento em função da idade, revelando um padrão similar ao verificado nas bacteriúrias positivas.

4.1.3. Distribuição cronológica (2007 – 2015)

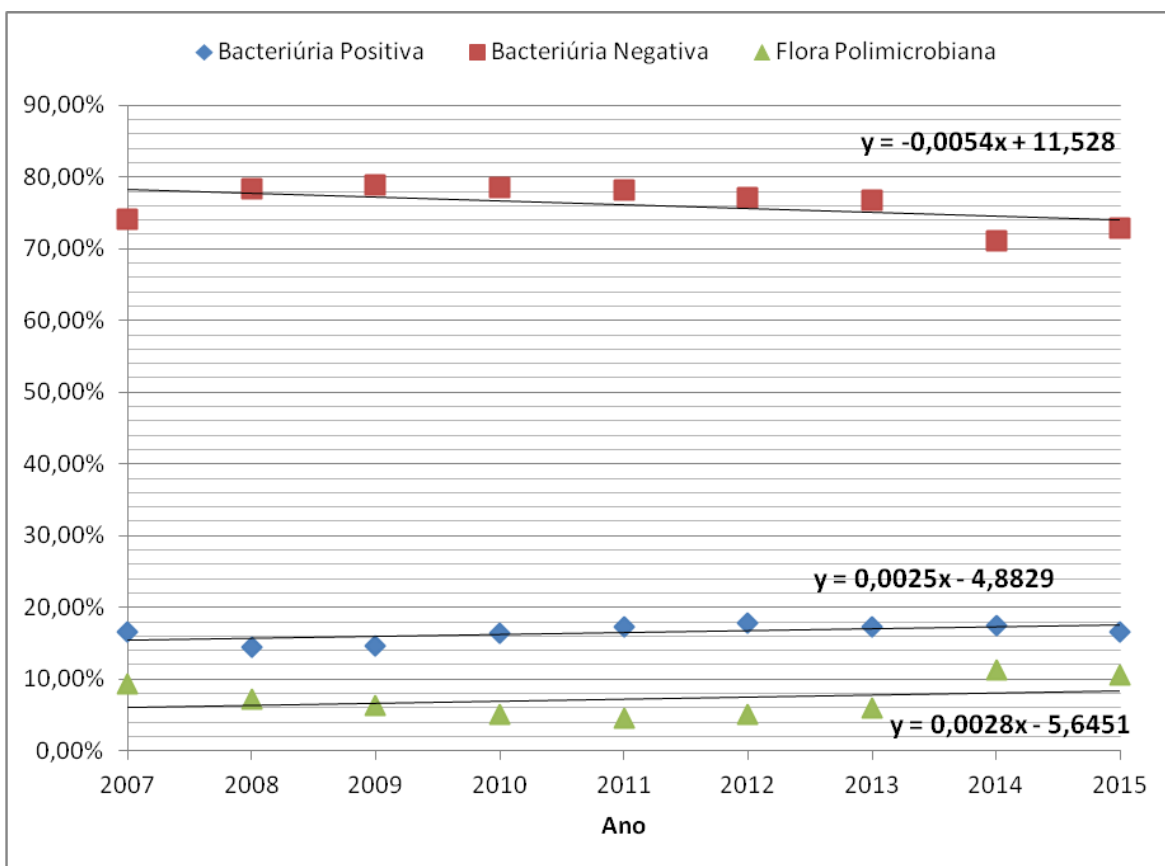


Gráfico 7 - Distribuição percentual da evolução temporal do resultado das bacteriúrias.

O teste à correlação de *Spearman* aplicado ao declive das retas de evolução temporal do resultado das bacteriúrias (gráfico 7) não revelou variações estatisticamente significativas: *p value* de 0,122; 0,176 e 0,358, respetivamente para o resultado: bacteriúrias positivas; bacteriúrias negativas e flora polimicrobiana. Contudo verificou-se que no período estudado, as bacteriúrias negativas apresentam uma tendência decrescente, declive (m) de -0,0054 e as bacteriúrias positivas e flora polimicrobiana apresentam declives positivos, respetivamente 0,0025 e 0,0028.

4.2. ITU – Agentes etiológicos

Tabela 7 - Distribuição dos agentes etiológicos isolados nas bacteriúrias positivas.

Microrganismo	n	%	Gram ^a	Família	
				<i>Enterobacteriaceae</i>	Outra
<i>Aerococcus viridans</i>	1	0,01%	+	Não(37)	<i>Aerococcaceae</i>
<i>Citrobacter spp.</i>	1	0,01%	-	Sim(21)	
<i>Enterobacter asburiae</i>	1	0,01%	-	Sim(21)	
<i>Enterobacter spp.</i>	1	0,01%	-	Sim(21)	
<i>Pasteurella spp.</i>	1	0,01%	-	Não(38)	<i>Pasteurellaceae</i>
<i>Proteus spp.</i>	1	0,01%	-	Sim(21)	
<i>Proteus vulgaris</i>	1	0,01%	-	Sim(21)	
<i>Providencia rettgeri</i>	1	0,01%	-	Sim(21)	
<i>Pseudomonas oryzihabitans</i>	1	0,01%	-	Não(39)	<i>Pseudomonadaceae</i>
<i>Serratia fonticola</i>	1	0,01%	-	Sim(40)	
<i>Serratia plymuthica</i>	1	0,01%	-	Sim(40)	
<i>Shigella spp.</i>	1	0,01%	-	Sim(21)	
<i>Staphylococcus intermedius</i>	1	0,01%	+	Não(21, 41)	<i>Micrococcaceae</i>
<i>Staphylococcus warneri</i>	1	0,01%	+	Não(21, 41)	<i>Micrococcaceae</i>
<i>Vibrio fluvialis</i>	1	0,01%	-	Não(21)	<i>Vibrionaceae</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>	2	0,01%	-	Não(21)	<i>Pseudomonadaceae</i>
<i>Candida albicans</i>	2	0,01%	+	Não(42)	<i>Saccharomycetaceae</i>
<i>Klebsiella spp.</i>	2	0,01%	-	Sim(21)	
<i>Pseudomonas spp.</i>	2	0,01%	-	Não(21)	<i>Pseudomonadaceae</i>

<i>Staphylococcus lentus</i>	2	0,01%	+	Não(21, 41)	<i>Micrococcaceae</i>
<i>Staphylococcus xylosus</i>	2	0,01%	+	Não(21, 41)	<i>Micrococcaceae</i>
<i>Pantoea spp.</i>	3	0,02%	-	Sim(43)	
<i>Serratia spp.</i>	3	0,02%	-	Sim(21)	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	0,02%	+	Não(21, 41)	<i>Micrococcaceae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>	4	0,03%	-	Sim(21)	
<i>Acinetobacter haemolyticus</i>	5	0,04%	-	Não(44)	<i>Moraxellaceae</i>
<i>Citrobacter koseri</i>	5	0,04%	-	Sim(21)	
<i>Enterobacter aerogenes</i>	5	0,04%	-	Sim(21)	
<i>Providencia stuartii</i>	5	0,04%	-	Sim(21)	
<i>Salmonella spp.</i>	5	0,04%	-	Sim(21)	
<i>Serratia marcescens</i>	6	0,04%	-	Sim(21)	
<i>Enterobacter cloacae</i>	7	0,05%	-	Sim(21)	
<i>Pasteurella pneumotropica</i>	7	0,05%	-	Não(38)	<i>Pasteurellaceae</i>
<i>Pseudomonas putida</i>	7	0,05%	-	Não(21)	<i>Pseudomonadaceae</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	8	0,06%	+	Não(21, 41)	<i>Micrococcaceae</i>
<i>Staphylococcus hominis spp.</i>	13	0,10%	+	Não(21, 41)	<i>Micrococcaceae</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	14	0,10%	+	Não(21, 45)	<i>Enterococcaceae</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>	15	0,11%	+	Não(21, 46)	<i>Streptococcaceae</i>
<i>Staphylococcus coagulase negativa</i>	16	0,12%	+	Não(21, 41)	<i>Micrococcaceae</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>	17	0,13%	-	Não(44)	<i>Moraxellaceae</i>
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	17	0,13%	-	Não(34)	<i>Sphingomonadaceae</i>
<i>Morganella morganii</i>	18	0,13%	-	Sim(21)	
<i>Citrobacter freundii</i>	22	0,16%	-	Sim(21)	
<i>Enterococcus spp.</i>	22	0,16%	+	Não(21, 45)	<i>Enterococcaceae</i>
<i>Pseudomonas luteola</i>	30	0,22%	-	Não(47, 48)	<i>Pseudomonadaceae</i>
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	37	0,27%	+	Não(21, 41)	<i>Micrococcaceae</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	51	0,38%	+	Não(21, 41)	<i>Micrococcaceae</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	192	1,42%	-	Não(21)	<i>Pseudomonadaceae</i>

<i>Enterococcus faecalis</i>	537	3,97%	+	Não(21, 45)	<i>Enterococcacea</i>
<i>Proteus mirabilis</i>	1062	7,84%	-	Sim(21)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1681	12,41%	-	Sim(21)	
<i>Escherichia coli</i>	9698	71,62%	-	Sim(21)	

Legenda:

n – Número absoluto em que o microrganismo foi isolado.

^a – Classificação microscópica do microrganismo após coloração pela técnica de Gram.

+ – Positivo

- – Negativo

Dos agentes etiológicos identificados nas bacteriúrias positivas, a estirpe predominante foi *Escherichia coli* (71,62%), seguida de *Klebsiella pneumoniae* (12,41%); *Proteus mirabilis* (7,84%); *Enterococcus faecalis* (3,97%); *Pseudomonas aeruginosa* (1,42%), *Staphylococcus aureus* (0,38%); *Staphylococcus saprophyticus* (0,27%); *Pseudomonas luteola* (0,22%), *Citrobacter freundii* (0,16%), entre outras (Tabela 8), sendo de realçar o facto de o somatório da incidência dos 5 microrganismos mais identificados corresponder a mais de 97% das ITUs na amostra estudada. Estes dados ao nível dos microrganismos mais incidentes, estão de acordo com outros estudos efetuados em várias regiões de Portugal Continental e internacionalmente com doentes em regime de ambulatório (3, 4, 6, 11, 13, 35), contudo, a incidência de *E. coli* (71,62%) é inferior à estimada nos referidos estudos, que se situa entre 75 e 90%. Neste contexto, a *K. pneumoniae* foi encontrada em 12,41% do total de uroculturas, o que representa uma incidência superior aos estudos já referidos, que variam entre 5% e 10%.

Da totalidade dos microrganismos isolados, é de destacar a deteção de 36 casos (0,27%) de ITU decorrentes de infeção por estirpes de bactérias multirresistentes, nomeadamente: *S. aureus* Meticilina-resistente; *S. saprophyticus* Meticilina-resistente; *S. hominis* Meticilina-resistente; entre outros *S. coagulase negativa* Meticilina-resistente; *E. faecalis*; *E. faecium* e estirpes de *E. coli* e *K. pneumoniae* produtoras de β -Lactamases de espectro alargado. Este achado vem corroborar a decisão de na ausência de informação clínica relativa às uroculturas obtidas, terem sido todas incluídas no estudo, uma vez que, apesar de em número reduzido, as estirpes multirresistentes estão também presentes na comunidade, como resultado de transmissão ocorrida durante períodos de internamento em contexto hospitalar (4, 49).

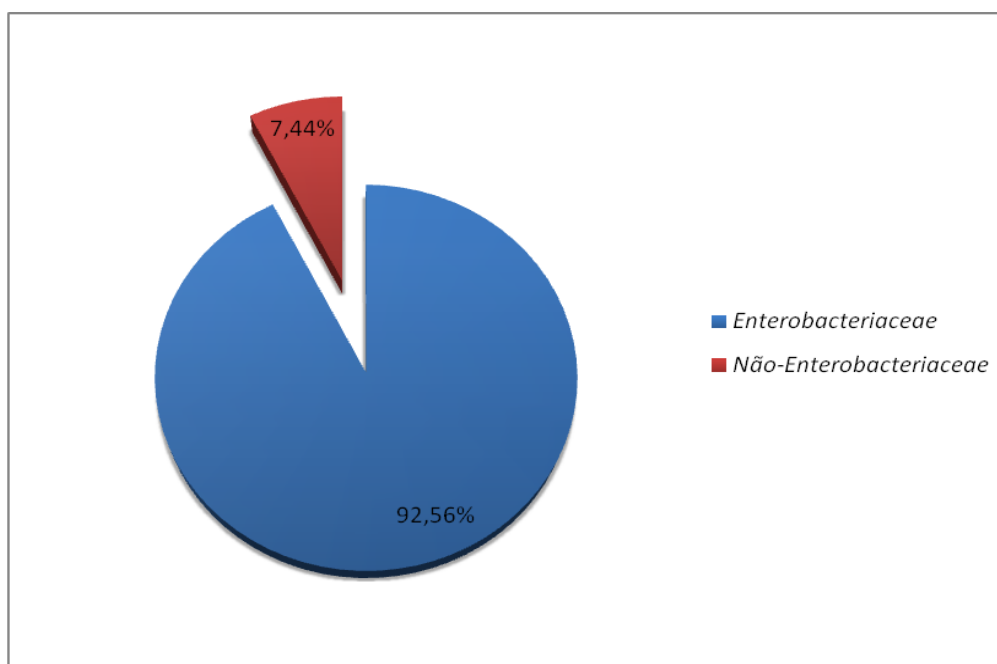


Gráfico 8 - Distribuição percentual dos microrganismos pela família *Enterobacteriaceae* e famílias *Não-Enterobacteriaceae*.

Verificou-se que a maioria (92,56%) dos agentes etiológicos nas ITUs estudadas pertencia à família *Enterobacteriaceae* que engloba estirpes de: *E. coli*; *K. pneumoniae*; *P. mirabilis*; *Citrobacter spp*; *Morganella spp*; *Enterobacter spp*; *Serratia spp*; entre outras (tabela 8, gráfico 8). Este resultado é transversal aos estudos epidemiológicos nacionais e internacionais realizados ao longo do tempo (3, 4, 6, 7, 11, 13, 35), pelo que, a elevada percentagem reflete a amostra estudada, maioritariamente constituída por mulheres em regime de ambulatório, onde os microrganismos aeróbios Gram-negativo provenientes do cólon intestinal que constituem parte da flora fecal são, após contaminação, os principais colonizadores da zona urogenital e iniciadores da patogénese da ITU (2, 4, 6).

As bactérias de Gram-negativo, principalmente constituídas por estirpes da família *Enterobacteriaceae* compreendem 94,65% dos isoladas da amostra. Os 5,35% correspondentes às bactérias Gram-positivo compreendem estirpes tais como: *Enterococcus spp*; *Staphylococcus spp*; *Streptococcus agalactiae*; entre outros (Tabela 8).

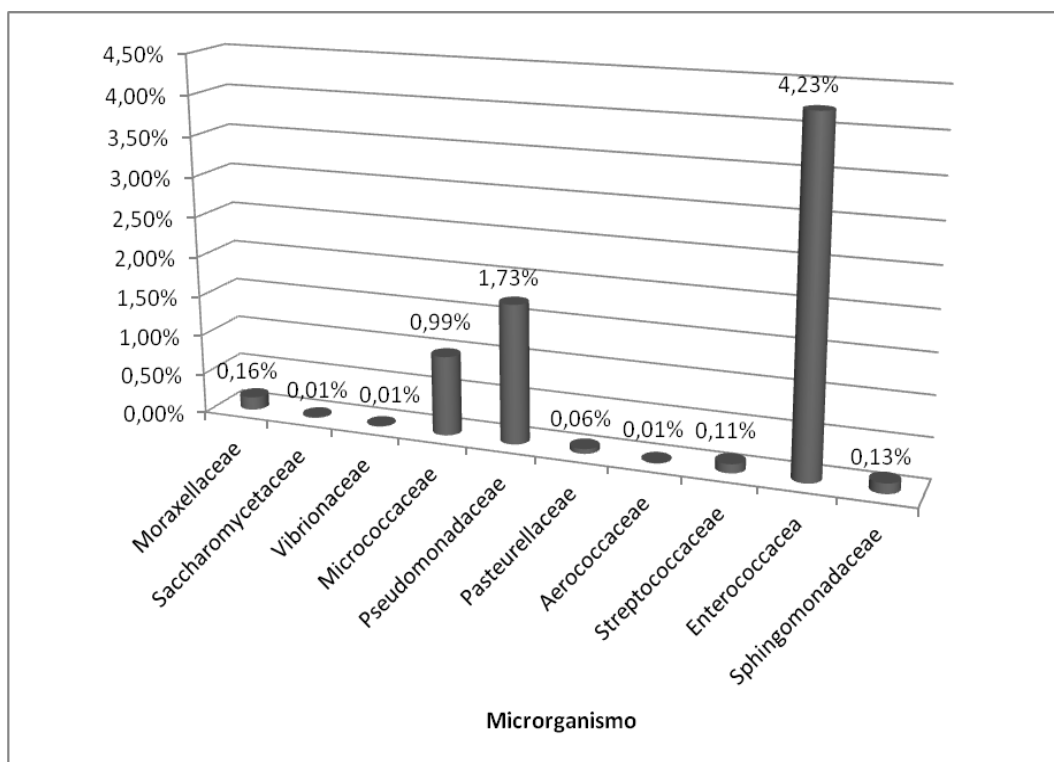


Gráfico 9 - Distribuição percentual dos microrganismos das famílias Não-*Enterobacteriaceae*.

Por fim, importa referir que os principais microrganismos não pertencentes à família *Enterobacteriaceae*, enquadram-se nas famílias *Pseudomonadaceae* (*Pseudomonas spp*); *Enterococcaceae* (*Enterococcus spp*) *Micrococcaceae* (*Staphylococcus spp*); entre outras (gráfico 9), sendo este dado concordante com outros estudos epidemiológicos nacionais e internacionais (3, 4, 6, 7, 13).

4.2.1. Distribuição em função do sexo.

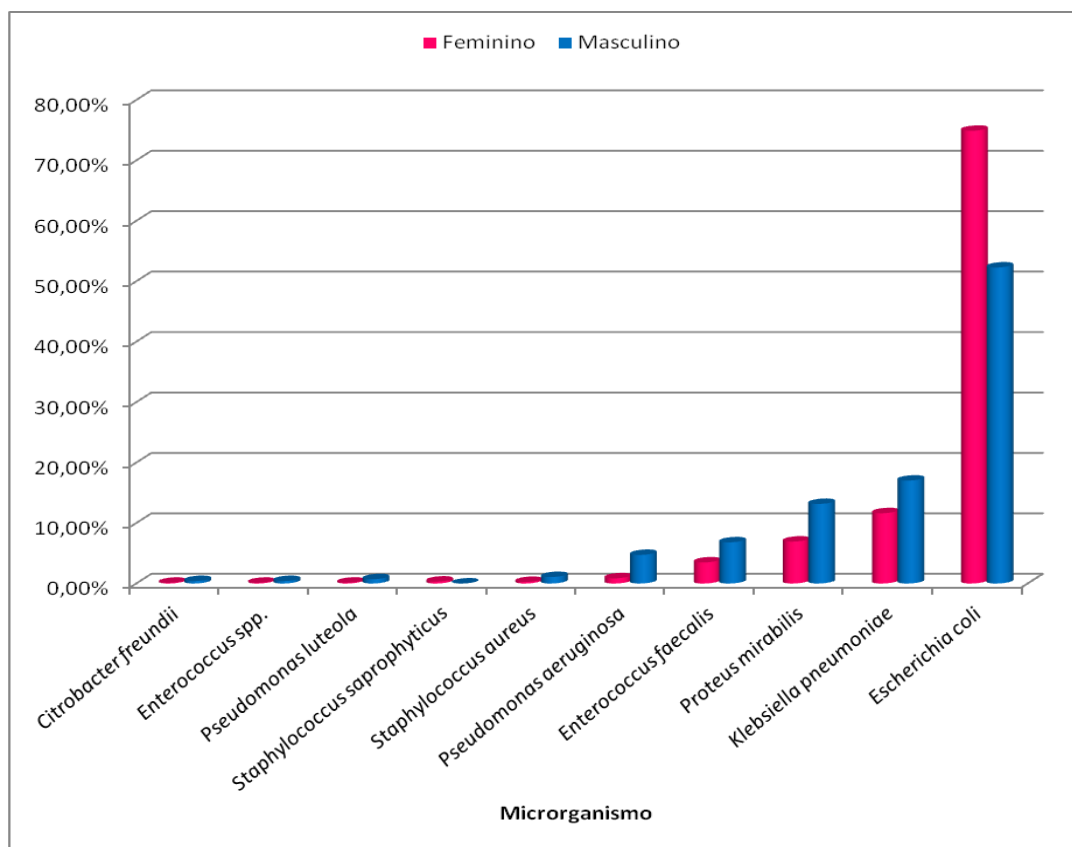


Gráfico 10 - Distribuição percentual dos dez microrganismos mais incidentes em infecções urinárias em função do sexo.

Tabela 8 - Comparação entre sexos dos dez microrganismos mais incidentes nas infecções urinárias.

Microrganismo	Feminino		Masculino		p value
	n	%	n	%	
<i>Citrobacter freundii</i>	14	0,12	8	0,41	0,002 ^a
<i>Enterococcus spp.</i>	14	0,12	8	0,41	0,002 ^a
<i>Pseudomonas luteola</i>	16	0,14	14	0,71	0,000 ^a
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	37	0,32	0	0,00	0,006 ^b
<i>Staphylococcus aureus</i>	30	0,26	21	1,07	0,000 ^a
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	99	0,86	93	4,73	0,000 ^a
<i>Enterococcus faecalis</i>	403	3,48	134	6,81	0,000 ^a
<i>Proteus mirabilis</i>	803	6,94	259	13,16	0,000 ^a
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1346	11,63	335	17,02	0,000 ^a
<i>Escherichia coli</i>	8669	74,91	1029	52,29	0,000 ^a

Legenda:

n – número absoluto de isolados;

^a – Valor de teste resultante da aplicação do teste Z para a comparação entre duas proporções.

^b – Valor de teste resultante da aplicação do teste exato de Fisher para a comparação entre duas proporções.

Observaram-se diferenças estatisticamente significativas (p value <0,05) para a comparação entre sexos relativamente aos microrganismos identificados nas ITUs. A percentagem de bactérias: *Citrobacter freundii*, *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas luteola*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis* e *Klebsiella pneumoniae* foi significativamente superior no sexo masculino enquanto que bactérias das espécies *Staphylococcus saprophyticus* e *Escherichia coli* foram identificadas maioritariamente no sexo feminino.

As diferenças verificadas entre sexos refletem, especialmente, as diferenças anatómicas (tamanho da uretra e proximidade ao ânus) e presença de instrumentação urológica, onde no sexo feminino ocorre um predomínio de *E. coli* entre outras enterobactérias derivado de contaminação fecal. No homem existe uma maior distribuição da incidência pelos agentes etiológicos, onde *E. coli* apenas contabiliza 52,29% dos isolados comparativamente à mulher onde ocorre um predomínio contabilizando quase 75% das ITUs. O maior tamanho da uretra no homem diminui a probabilidade de contaminação fecal, pelo que a etiologia exógena, produzida por microrganismos ambientais introduzidos nas vias urinárias durante a sua manipulação, assume uma percentagem superior comparativamente à mulher, como é evidente pela maior distribuição em percentagem de microrganismos tais como *P. aeruginosa* e *P. mirabilis*, fortemente associados à instrumentação urológica (2, 4, 35, 50).

Relativamente a *S. saprophyticus*, apenas foi isolado em doentes do sexo feminino (Tabela 9). Tal como descrito na literatura, as mulheres jovens são mais suscetíveis à colonização geniturinário, desenvolvendo infeções resultantes da influência hormonal que ocorre perto ou durante a menstruação, bem como relações sexuais, uso de espermicidas e candidíase vaginal que promovem alterações na flora genital normal e favorecem colonização uretral por *S. saprophyticus* (51).

Estes resultados demonstram a maior heterogeneidade ao nível dos agentes etiológicos de ITUs no homem, corroborando a necessidade do seu conhecimento em cada caso, bem como o perfil de resistência aos antimicrobianos para ser instaurada a terapêutica. Contrariamente, na mulher, o predomínio de *E. coli* e o conhecimento dos padrões locais de resistência permitem a antibioterapia empírica (2, 4, 6, 29, 50).

4.2.2. Distribuição em função da idade.

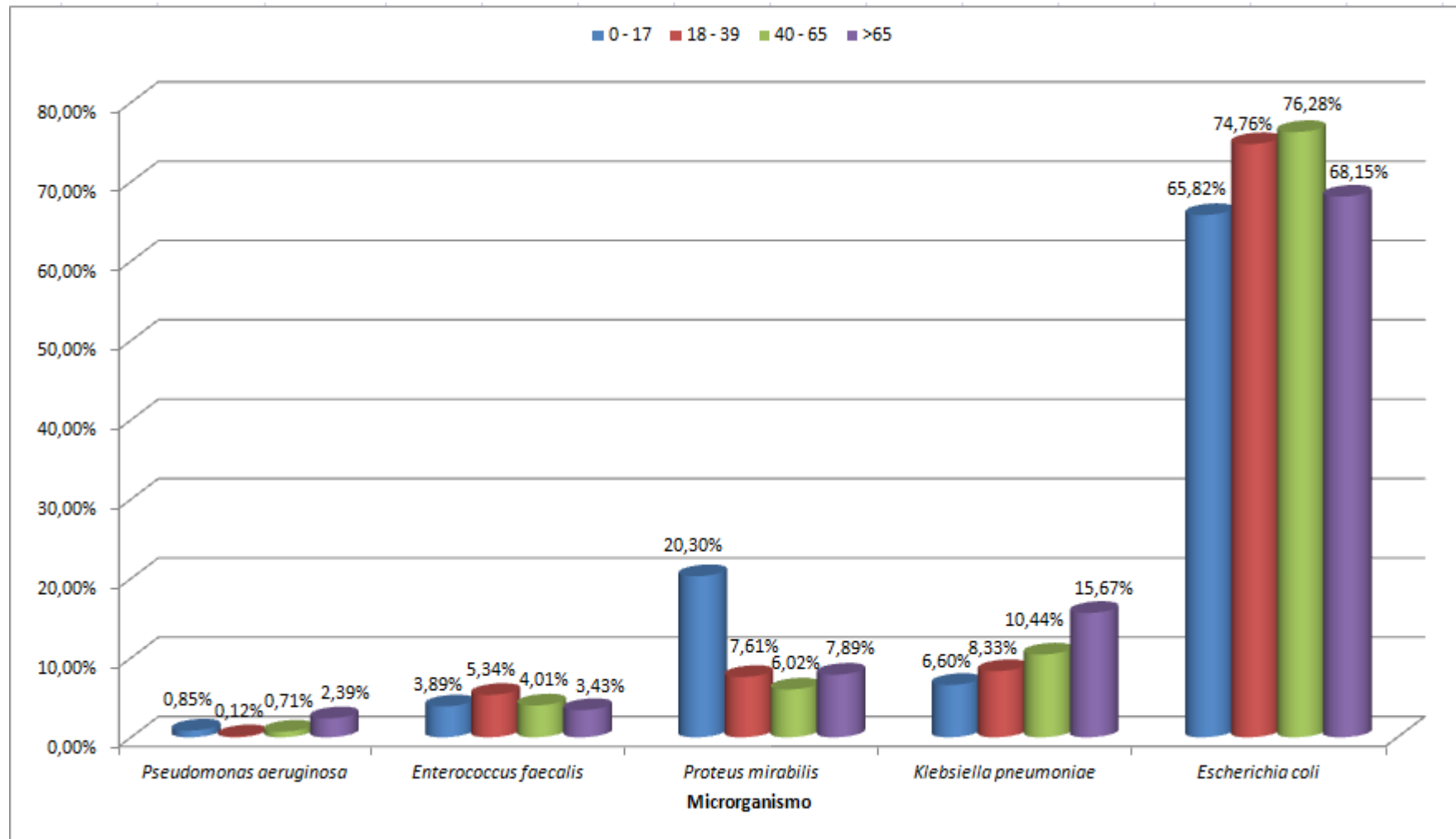


Gráfico 11 - Distribuição percentual dos cinco microrganismos mais incidentes em infecções urinárias um função da idade.

Considerando a distribuição das três estirpes mais incidentes, *E. coli*, *K. pneumoniae* e *P. mirabilis*, que representam 91,87% da amostra, verifica-se que ocorre variação segundo o grupo etário (gráfico 11, 12).

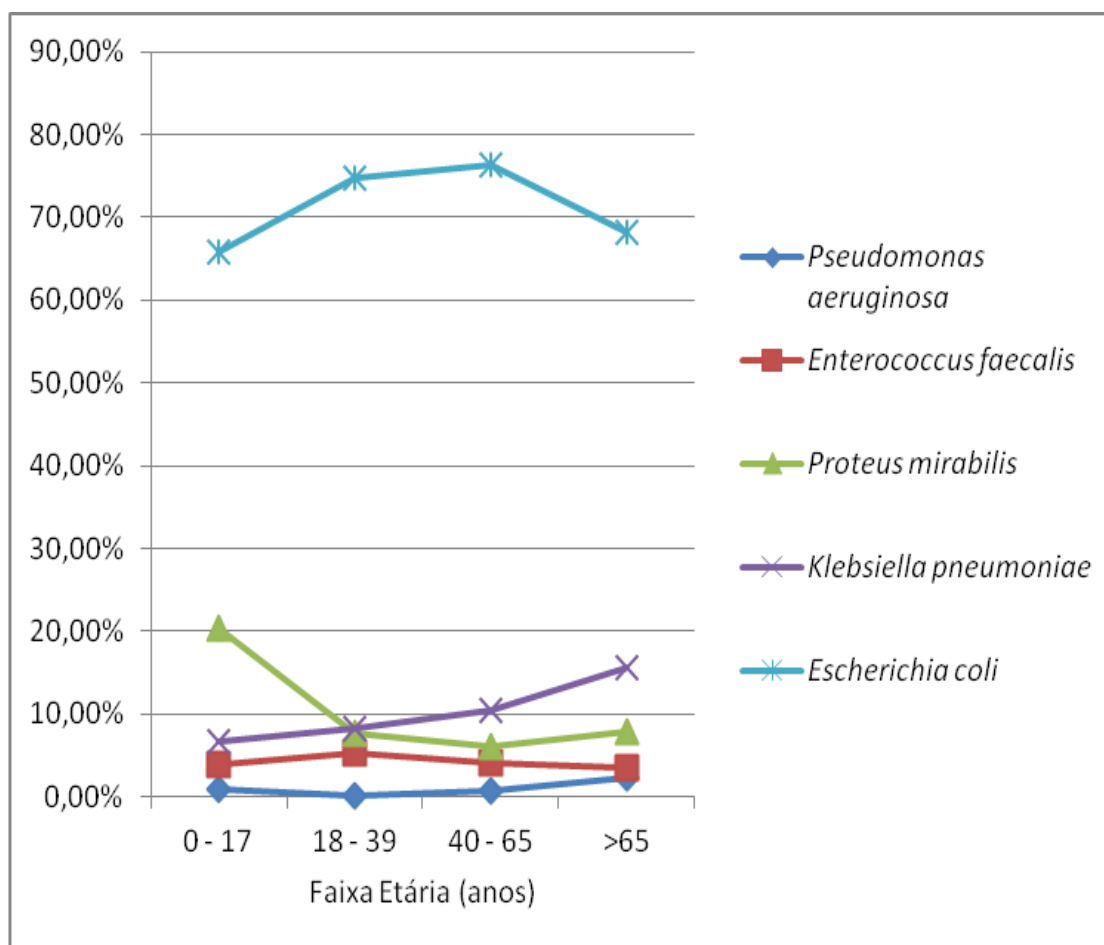


Gráfico 12 - Evolução da distribuição percentual dos cinco microrganismos mais isolados ao longo da idade dos utentes.

E. coli permanece a espécie mais incidente independentemente da faixa etária, representando 65,82, 74,76, 76,28 e 68,15% das estirpes nas faixas etárias 0-17;18-39, 40-65 e >65 anos respetivamente, sendo os resultados similares a estudos epidemiológicos realizados em Portugal em contexto de ambulatório (13, 35).

Observando a incidência individual de cada microrganismo: verificou-se que a *P. aeruginosa* foi significativamente mais incidente ($p\ value=0,008$) na faixa etária dos indivíduos com mais de 65 anos e significativamente menos incidente ($p\ value=0,0005$) na faixa etária dos 18 aos 39 anos, estando na base deste facto o maior contacto com ambientes hospitalares, bem como a crescente instrumentação urológica (cateteres urinários) na população idosa (2, 4) (gráfico 11, 12).

P. mirabilis foi significativamente mais incidente ($p\text{ value}=0,00$) na faixa etária dos indivíduos com menos de 18 anos (exclusive) e significativamente menos incidente ($p\text{ value}=0,006$) na faixa etária dos 40 aos 65 anos. A elevada incidência em idade pediátrica deve-se à ocorrência de anomalias congénitas do trato urinário que podem provocar, entre outras condições, refluxo vesical, obstrução urinária devido à formação de cálculos renais, entre outros. A necessidade de cirurgia e/ou instrumentação urológica nesta faixa etária é responsável pela elevada incidência de ITUs devido a *P. mirabilis* (2, 4, 52).

Por fim, importa referir que *K. pneumoniae* foi significativamente mais incidente ($p\text{ value}=0,000$) na faixa etária dos indivíduos com mais de 65 anos e revelou um crescimento contínuo ao longo da idade dos doentes (gráfico 12). Como hipótese para este facto, surge a capacidade de resistência de *K. pneumoniae* a múltiplos antimicrobianos principalmente devido a produção de beta-lactamases de largo espectro e mais recentemente carbapenemases. A toma de antibióticos de espectro alargado e o contacto com ambiente hospitalar durante a vida tem levado à seleção, transmissão e aumento destas estirpes na comunidade, contribuindo para o aumento da incidência de *K. pneumoniae* em função da idade (1, 49, 53).

4.2.3. Distribuição cronológica (2007 – 2015)

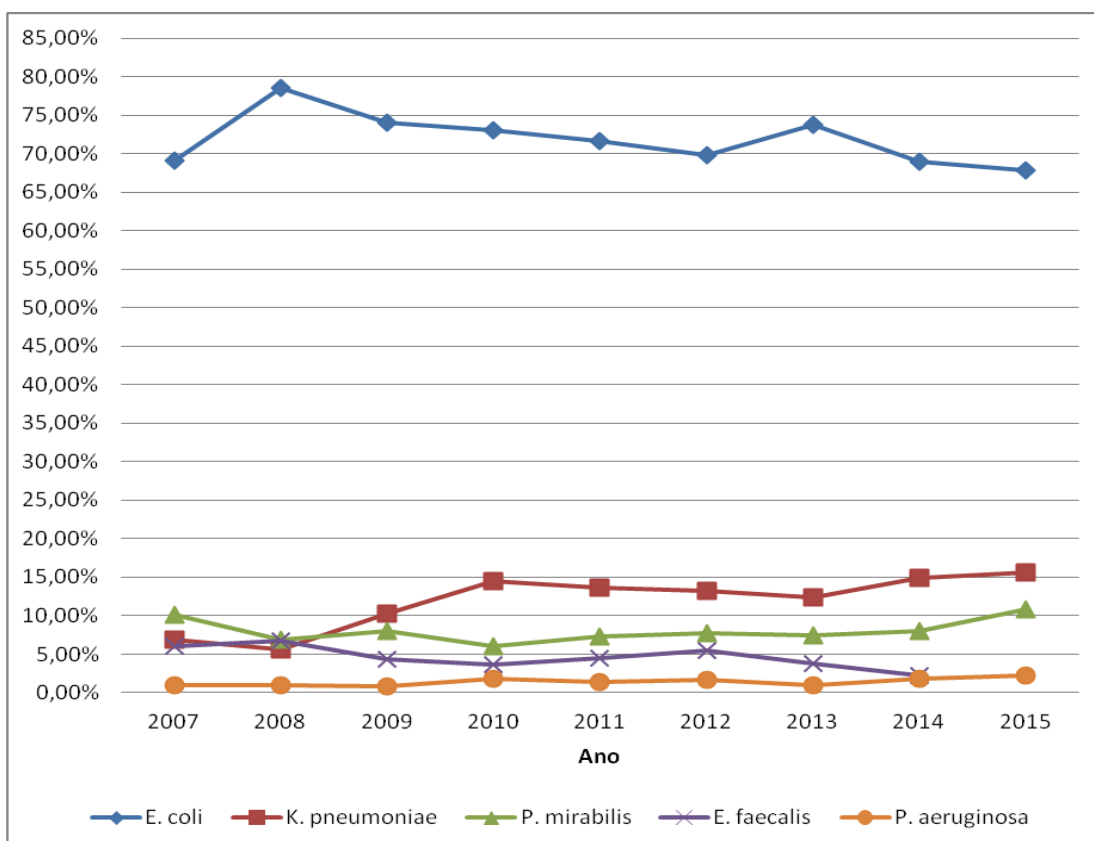


Gráfico 13 - Distribuição percentual da evolução temporal (2007 - 2015) dos agentes etiológicos de infeções urinárias.

Tabela 9 - Distribuição percentual da evolução temporal (2007 - 2015) dos 5 principais agentes etiológicos das ITUs.

Ano	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>P. aeruginosa</i>
2007	69,13%	6,92%	10,10%	5,99%	0,94%
2008	78,60%	5,58%	6,94%	6,77%	0,93%
2009	74,07%	10,26%	8,02%	4,29%	0,84%
2010	73,00%	14,45%	6,03%	3,63%	1,82%
2011	71,69%	13,66%	7,28%	4,47%	1,32%
2012	69,87%	13,25%	7,70%	5,43%	1,67%
2013	73,80%	12,43%	7,39%	3,84%	0,95%
2014	69,01%	14,95%	8,06%	2,24%	1,82%
2015	67,90%	15,63%	10,76%	0,34%	2,18%
m	-0,0062	0,011	0,0011	-0,0059	0,0013
<i>p value</i> ^a	0,164	0,004	0,615	0,035	0,034

Legenda:

m – declive da reta de distribuição percentual da incidência do microrganismo em função do tempo.

^a – valor do teste à correlação de *Spearman* aplicado ao declive das retas de evolução temporal.

Observou-se que a incidência das infeções urinárias por *K. pneumoniae*, e *P. aeruginosa* registou um aumento significativo ao longo do período em estudo (gráfico 13, tabela 10), tendo-se obtido *p values* respetivamente de 0,004 e 0,034. Apesar de *P. aeruginosa* ter apresentado apenas uma incidência de 1,42% no período estudado, é de destacar o seu aumento estatisticamente significativo ao longo do tempo, pelo que, este dado não deve ser menosprezado uma vez que se trata de um achado descrito em outros estudos similares (3, 13, 35), e sendo esta bactéria altamente resistente aos antimicrobianos (49), como verificado neste estudo onde foram observados níveis de resistência superiores a 50%. Também alarmante é o aumento significativo da incidência de *K. pneumoniae*, pois tal como *P. aeruginosa*, apresenta elevada resistência aos antimicrobianos (49), como verificado no presente estudo, que em 2015 já apresenta valores de 42,42%.

Em sentido contrário, verificou-se que a incidência *E. faecalis* diminuiu significativamente (*p value*=0,035) (tabela 10) e embora não significativamente, verificou-

se que a incidência de *E. coli*, registou uma tendência de diminuição evidenciada pelo declive negativo da regressão linear (-0,0062) (gráfico 13, tabela 10). É de salientar que, a diminuição da incidência de *E. coli* e conseqüente aumento de estirpes com maior potencial de resistência aos antimicrobianos, como as referidas anteriormente, traduz-se numa desvantagem no que respeita à antibioterapia empírica, na medida em que diminui a probabilidade da sua eficácia.

4.3. ITU – Resistência aos antimicrobianos.

A resistência global dos microrganismos identificados nas infecções urinárias aos antimicrobianos, testada *in vitro*, foi de 29,72%.

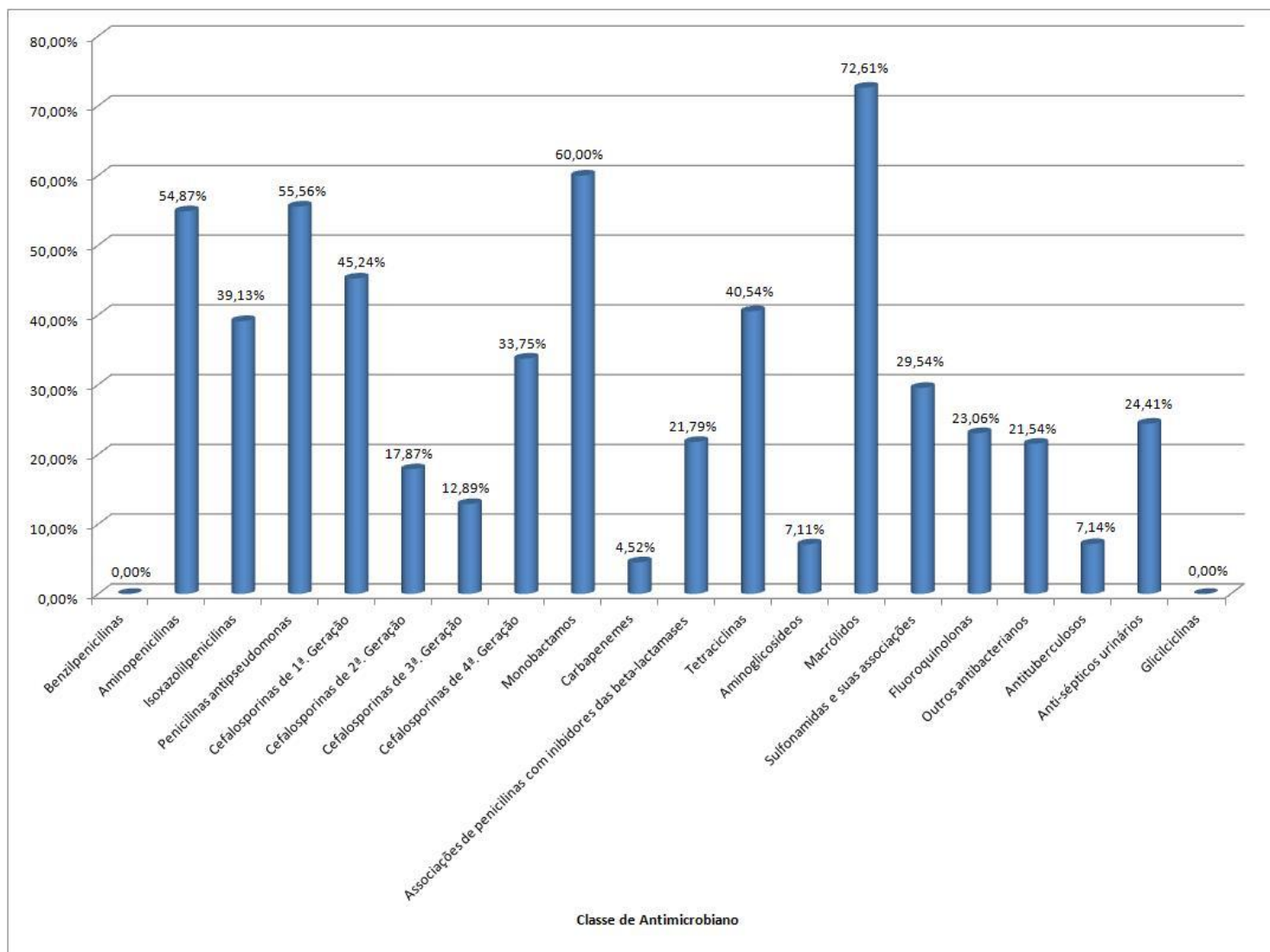


Gráfico 14 - Distribuição percentual da resistência total aos antibióticos em função da classe antibacteriana.

A classe dos macrólidos, composta pela eritromicina, foi a que registou o nível mais elevado de resistência, respetivamente 72,61%. Contrariamente, as classes: benzilpenicilinas e glicilciclina, apesar de constituírem um $n < 30$, não apresentam qualquer resistência. Neste sentido e apreciando antimicrobianos testados numa maior dimensão amostral, é de destacar as classes dos carbapenemes e aminoglicosídeos que apresentaram resistências inferiores a 10%, respetivamente 4,52 e 7,11%.

Os resultados observados corroboram os mais recentes estudos similares realizados em Portugal em regime de ambulatório, incluindo os relatórios de vigilância epidemiológica desenvolvidos pela DGS, onde é definido tanto na pielonefrite, como na cistite, que as fluoroquinolonas não devem ser a primeira escolha na terapêutica empírica, uma vez que promovem frequentemente a seleção de estirpes bacterianas multirresistentes, sendo recorrente a observação de elevadas taxas de resistência às fluoroquinolonas, bem como ao trimetropim+sulfametoxazol em Portugal (cerca de 30%) (1, 13, 16, 28). No presente estudo, a taxa de resistência total às fluoroquinolonas e ao trimetropim+sulfametoxazol foi de 23,06 e 29,54% respetivamente (anexo B, gráfico 14),

Os resultados indicados são o reflexo do elevado consumo de antimicrobianos ao longo dos anos, onde Portugal está entre os 10 países europeus com mais elevado consumo na comunidade. Ao nível das fluoroquinolonas Portugal foi, até há poucos anos, o país europeu com mais elevado consumo e atualmente é o segundo, atrás da Itália, revelando neste contexto alguns problemas de prescrição. Como resultado da elevada prescrição de fluoroquinolonas em ambulatório, o efeito colateral é a elevada taxa de resistências a esta classe de antibióticos (1, 13, 16, 28).

Neste sentido, de modo a corrigir a tendência negativa registada até então, em 2011 a DGS emite a norma nº 015/2011 de 30/08/2011, intitulada “Terapêutica de infeções do aparelho urinário (comunidade)”, onde advoga que “a utilização de fluoroquinolonas deve ser reservada aos casos com contraindicação ou intolerância reconhecida aos restantes antibióticos, uma vez que têm eficácia menor que outras opções terapêuticas” e recomenda fosfomicina e nitrofurantoína como antimicrobianos de primeira linha na terapêutica de cistite aguda não complicada na mulher não grávida (16).

4.3.1. Distribuição em função do sexo.

Tabela 10 - Comparação da resistência aos antimicrobianos em função do sexo.

Antibiótico	Total Feminino (n)	Resistência Feminino (%)	Total Masculino (n)	Resistência Masculino (%)	<i>p value</i> ^a
Colistina	10	20,00%	12	8,33%	0,427
Rifampicina	23	8,70%	5	0,00%	0,494
Tobramicina	22	9,09%	14	0,00%	0,246
Minociclina	18	94,44%	20	85,00%	0,344
Piperacilina + Tazobactam	31	19,35%	17	35,29%	0,223
Ácido Fusídico	39	25,64%	11	0,00%	0,060
Oxacilina	51	27,45%	18	72,22%	0,001
Cefepima	45	31,11%	35	37,14%	0,286
Imipenem	47	8,51%	37	2,70%	0,132
Moxifloxacina	75	14,67%	28	21,43%	0,205
Meropenem	60	5,00%	46	2,17%	0,224
Cefoxitina	102	9,80%	49	12,24%	0,324
Cefotaxima	201	5,47%	74	18,92%	0,000
Ceftazidima	234	12,39%	120	20,83%	0,018
Clindamicina	371	80,32%	109	85,32%	0,119
Eritromicina	456	71,93%	139	74,82%	0,252
Amicacina	439	6,38%	206	6,80%	0,421
Gentamicina	534	5,62%	231	12,55%	0,001
Ampicilina	2200	48,50%	306	59,80%	0,000
Fosfomicina	3017	12,13%	521	21,88%	0,000
Levofloxacina	5586	17,45%	987	37,59%	0,000
Cefadroxil	8041	43,75%	1235	54,90%	0,000
Norfloxacina	8194	24,66%	1272	42,37%	0,000
Tetraciclina	8521	38,06%	1395	54,34%	0,000
Amoxicilina	9143	54,06%	1538	67,82%	0,000
Amoxicilina + Ácido Clavulânico	11044	19,96%	1779	32,94%	0,000
Ciprofloxacina	11041	18,49%	1811	39,76%	0,000
Cefuroxima	11343	15,64%	1866	32,05%	0,000
Sulfametoxazol + Trimetoprim	11417	27,45%	1926	41,95%	0,000
Nitrofurantoina	11443	21,99%	1906	38,93%	0,000
...
Total	103809	27,59%	17759	42,20%	0,000

Legenda:

n – número absoluto de testes;

^a – Valor de teste resultante da aplicação do teste Z para a comparação entre duas proporções.

Observou-se que a proporção de resistência aos antimicrobianos foi significativamente superior no sexo masculino (p value <0,05), especificamente nos seguintes antibióticos: oxacilina, cefotaxima, ceftazidima, gentamicina, ampicilina, fosfomicina, levofloxacina, cefadroxil, norfloxacina, tetraciclina, amoxicilina, amoxicilina + ácido clavulânico, ciprofloxacina, cefuroxima, sulfametoxazol + trimetoprim e nitrofurantoina (tabela 10). Contrariamente, mas de forma não significativa, os antimicrobianos: colistina, rifampicina, tobramicina, minociclina, ácido fusídico, imipenem e meropenem, revelaram maior taxa de resistência no sexo feminino.

As diferenças verificadas entre sexos e sobretudo a elevada taxa de resistência aos antimicrobianos registada no sexo masculino, deve-se à qualidade dos agentes etiológicos identificados nas ITUs, pelo que, como debatido anteriormente, existem diferenças significativas, sendo identificados no sexo masculino maioritariamente microrganismos envolvidos em infeções complicadas e com maior potencial intrínseco de resistência aos antimicrobianos (2, 4).

Desta forma, e atendendo ao facto de os antimicrobianos nitrofurantoina, norfloxacina e sulfametoxazol+trimetoprim, terem apresentado taxas de resistência superiores a 20%, respetivamente 21,99, 24,66 e 27,45% (tabela 10), pode-se afirmar que existem evidências para serem seguidas as recomendações da norma da DGS nº 015/2011 de 30/08/2011.

No sexo feminino, verificou-se que os antimicrobianos: imipenem, meropenem, tobramicina, gentamicina, amicacina, cefotaxima, cefoxitina e rifampicina, apresentaram taxas de resistência inferiores a fosfomicina, contudo, com exceção da rifampicina e gentamicina, aqueles antimicrobianos não são administrados em ambulatório, dada a via de administração ser parentérica, e ainda, o facto de a fosfomicina poder ser administrada em dose única e ter uma eficácia igual ou superior aos tratamentos mais prolongados, permitindo obter níveis terapêuticos mais efetivos com menor toxicidade, bem como, o maior cumprimento terapêutico pela doente, diminuindo o aparecimento de recidivas e seleção de estirpes multirresistentes, fazem da fosfomicina o antimicrobiano de primeira linha na antibioterapia empírica na cistite aguda não complicada na mulher (2, 4, 6, 7, 16, 28, 29).

Por fim, importa referir que a fosfomicina não tem penetração parenquimatosa, pelo que não é apropriada ao tratamento de infeções do trato urinário superior (pielonefrite) (13).

4.3.2. Distribuição em função da idade.

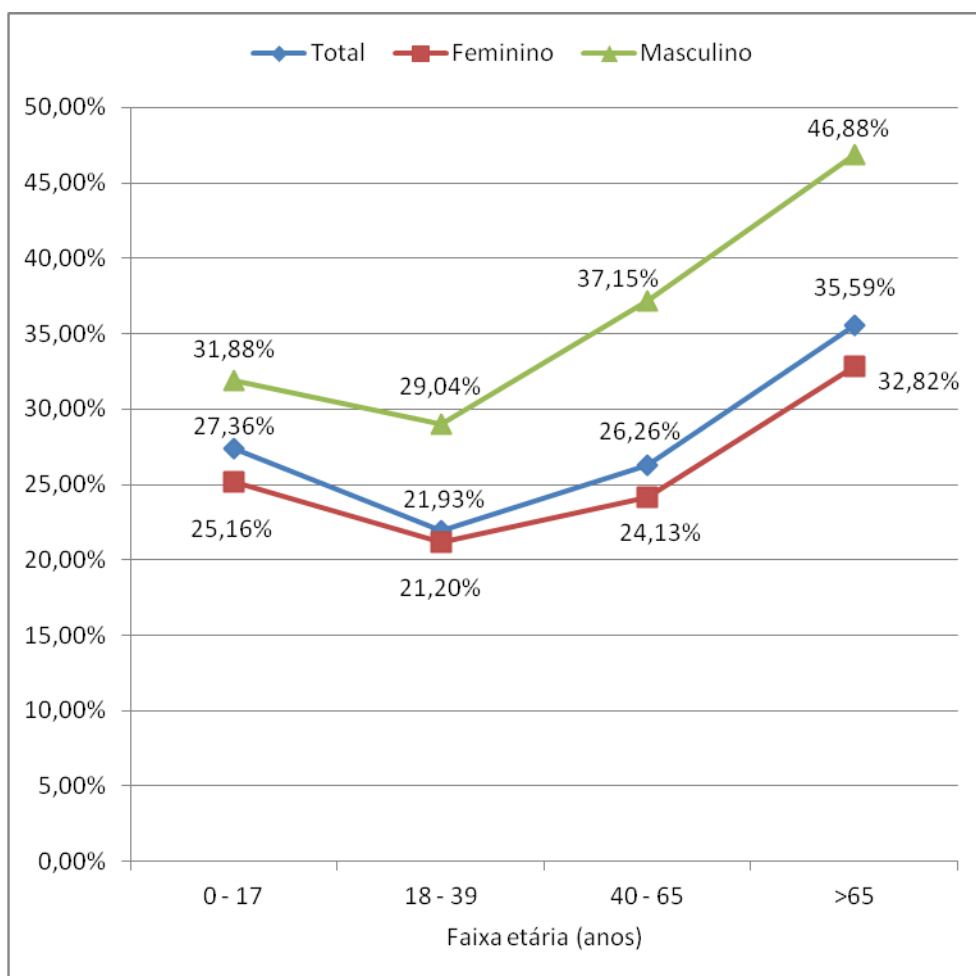


Gráfico 15 - Distribuição percentual da resistência total aos antimicrobianos em função da idade e do sexo dos utentes.

Da observação do gráfico 15, verificou-se que o padrão de evolução da taxa de resistência aos antimicrobianos em função da idade dos utentes é similar à distribuição percentual da incidência de ITU em função da idade (gráfico 4), estando na base destas semelhanças a maior ocorrência de infeções complicadas em idade pediátrica e a partir da faixa etária dos 40 – 65 anos. O consumo de antibióticos, sobretudo de espectro alargado, ao longo da vida está associado à seleção de estirpes resistentes, presentes na flora intestinal normal. Consequentemente, com o evoluir da idade, as alterações de imunidade e comorbilidades decorrentes com necessidade de instrumentação urológica, levam os doentes a episódios de internamento no qual ocorre transmissão de estirpes multirresistentes em contexto hospitalar e posterior disseminação na comunidade e em lares de idosos onde a permuta de microrganismos entre os idosos é similar ao meio hospitalar. Neste sentido, a qualidade dos microrganismos identificados nas ITU nestas

faixas etárias, justifica o aumento da resistência observada em função da idade (2, 4, 7, 13, 16, 28).

Os dados observados estão de acordo com um estudo similar de 2014 realizado com amostras de Pinhal Novo (13). Por fim, é de salientar que em todas as faixas etárias a taxa de resistência no sexo masculino foi superior ao feminino, sendo alarmante a elevada resistência (46,88%) verificada nos homens com mais de 65 anos (gráfico 15).

4.3.3. Distribuição cronológica (2007 – 2015).

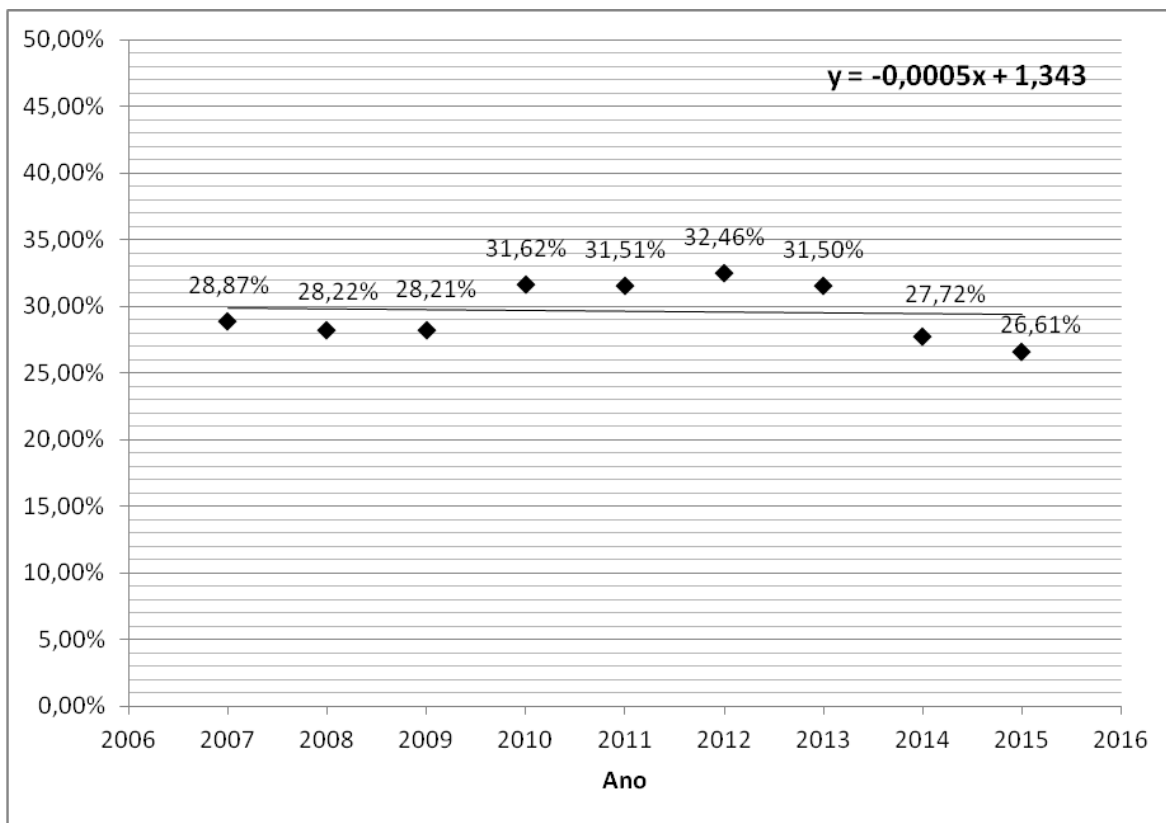


Gráfico 16 - Distribuição percentual da evolução temporal (2007-2015) da resistência aos antimicrobianos.

Apesar de ainda decorrer o ano de 2015, e apenas terem sido obtidos resultados relativos aos primeiros 2 meses, uma vez que foi obtido um número elevado de testes aos antimicrobianos ($n = 4\ 773$), bem como não se verificou influência da sazonalidade nestes resultados quando comparados com os diferentes trimestres dos anos anteriores, procedeu-se à sua inclusão na regressão linear. Ainda, a verificação da diminuição da taxa de resistência nos anos de 2013 e 2014 face aos anos anteriores, potenciou a inclusão dos dados de 2015, de modo a verificar se essa tendência se mantinha.

Neste sentido, com a aplicação da regressão linear, verificou-se que a reta de evolução da resistência ao longo do período temporal em estudo tem uma tendência negativa ($m=-0,0005$). Contudo, o teste de correlação de Spearman revelou não existir uma diminuição significativa ($p\ value=0,516$) da resistência aos antimicrobianos, sendo, no entanto, notória a diminuição da resistência total aos antimicrobianos a partir do ano de 2012 (gráfico 16).

A inversão da tendência de aumento da resistência aos antimicrobianos em ambulatório a partir de 2012, é fortemente provável que se deva à introdução na prática clínica pela DGS da norma nº 015/2011 de 30/08/2011, que objetivou uma gestão racional da prescrição de antimicrobianos através de alterações nas principais hipóteses terapêuticas, evitando-se a escolha de antimicrobianos de espectro alargado como fluoroquinolonas e cefalosporinas devido às alterações da flora normal intestinal e seleção de estirpes produtores de ESBL (4, 13, 16, 28). Na base da gestão racional de antimicrobianos encontra-se a sua aplicação apenas quando estritamente necessário, dada a associação entre elevado consumo de uma classe de antimicrobianos e maior desenvolvimento de resistências, que pode ser constatado nos países do norte da Europa, que são onde menos antimicrobianos são consumidos e menor é a taxa de resistência (1, 28).

Tabela 11 - Distribuição percentual da evolução temporal da resistência dos antibióticos mais utilizados.

Antibiótico	Resistência Total (%)									m	p value ^a
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015		
Amicacina	0,00%	5,13%	6,45%	8,89%	11,27%	9,30%	-	6,00%	10,77%	0,0086	0,0770
Amoxicilina	-	-	50,90%	55,43%	54,46%	55,37%	55,27%	59,16%	54,21%	0,0065	0,1740
Amoxicilina + Ácido Clavulânico	19,06%	18,80%	22,08%	21,90%	18,52%	23,39%	21,78%	23,00%	25,78%	0,0067	0,0170
Cefadroxil	45,03%	39,51%	38,55%	40,67%	45,35%	49,97%	50,92%	45,65%	-	0,0119	0,0900
Cefotaxima	0,00%	-	-	-	-	11,27%	12,90%	16,67%	-	0,023	0,0040
Ceftazidima	0,00%	-	-	-	-	13,64%	17,35%	24,19%	-	0,0322	0,0170
Cefuroxima	20,35%	17,52%	16,34%	17,99%	18,30%	17,71%	18,98%	17,27%	17,91%	-0,0009	0,5640
Ciprofloxacina	19,78%	19,54%	20,08%	21,40%	20,07%	18,99%	21,93%	24,79%	20,92%	0,0036	0,1140
Clindamicina	71,25%	88,24%	77,42%	82,69%	97,83%	89,87%	74,00%	-	-	0,0114	0,576
Eritromicina	71,59%	77,91%	59,68%	65,38%	85,96%	77,88%	65,43%	72,58%	-	0,0024	0,8730
Gentamicina	2,44%	5,56%	-	2,78%	1,96%	2,25%	3,00%	13,29%	16,39%	0,0131	0,0800
Levofloxacina	17,58%	18,27%	16,22%	15,09%	24,56%	10,38%	17,44%	23,74%	20,40%	0,0042	0,4880
Nitrofurantoina	24,74%	17,77%	21,12%	24,61%	25,91%	29,25%	20,83%	25,40%	32,40%	0,0096	0,0930
Norfloxacina	19,47%	20,58%	22,21%	31,81%	28,52%	28,44%	31,59%	33,57%	-	0,0201	0,0030
Sulfametoxazol + Trimetoprim	30,96%	31,57%	29,01%	31,86%	31,31%	28,66%	27,17%	29,54%	26,11%	-0,0054	0,0270
Tetraciclina	43,74%	43,21%	38,78%	39,22%	39,65%	41,38%	37,43%	41,48%	-	-0,0043	0,2270

Legenda:

m – declive da reta de evolução temporal (2007-2015) da resistência aos antibióticos.

^a – valor do teste à correlação de *Spearman* aplicado à reta de evolução (regressão linear).

A resistência aos antibióticos amoxicilina + ácido clavulânico, cefotaxima, ceftazidima e norfloxacin registaram um aumento estatisticamente significativo durante o período temporal em estudo (tabela 11). Apesar de estatisticamente não significativa, é de salientar que para os antimicrobianos como amicacina, gentamicina e nitrofurantoína se tenham verificado aumentos de 0,00%, 2,44% e 24,74% para 10,77%, 16,39% e 32,40% respetivamente de 2007 para 2015.

Contrariamente os antibióticos sulfametoxazol+trimetoprim registaram uma diminuição significativa ($m=-0,0054$; $p\ value=0,027$) respetivamente de 30,96% para 26,11% de 2007 para 2015 (tabela 11).

4.3.4. Distribuição cronológica (2007 – 2015) em função do microrganismo.

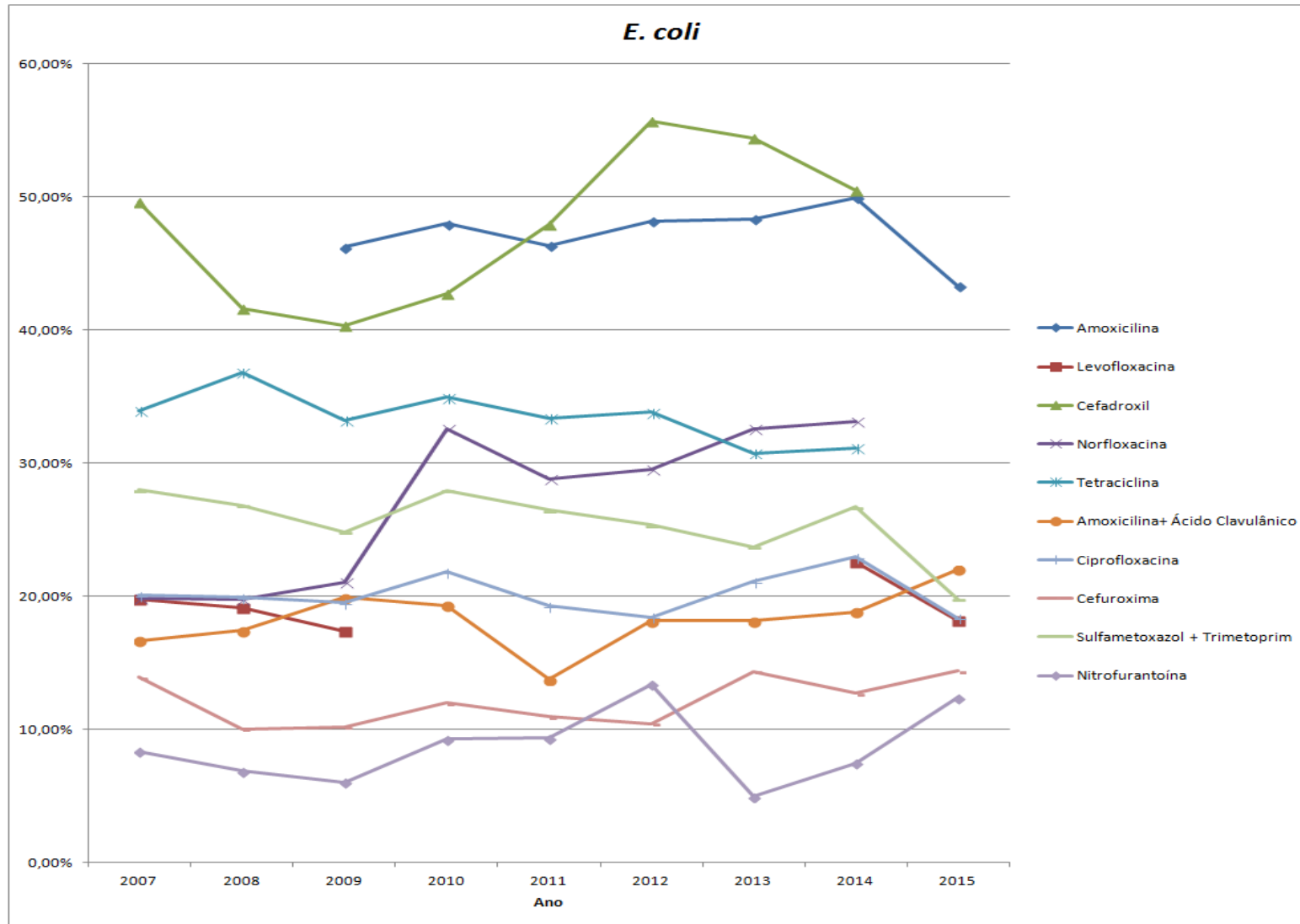


Gráfico 17 - Distribuição percentual da evolução temporal (2007-2015) da resistência de *E. coli* aos antimicrobianos.

Tabela 12 - Distribuição percentual da evolução temporal da resistência de *E. coli* aos antibióticos mais utilizados.

Antibiótico	<i>E. coli</i>									m	p value ^a
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015		
Amoxicilina	-	-	46,23%	48,02%	46,36%	48,21%	48,38%	49,96%	43,32%	-0,001	0,825
Levofloxacina	19,81%	19,17%	17,34%	-	-	-	-	22,53%	18,21%	0,0015	0,670
Cefadroxil	49,66%	41,66%	40,35%	42,76%	47,92%	55,68%	54,47%	50,48%	-	0,0144	0,139
Norfloxacina	19,86%	19,74%	21,06%	32,62%	28,79%	29,55%	32,61%	33,11%	-	0,0213	0,005
Tetraciclina	33,97%	36,82%	33,21%	34,96%	33,41%	33,82%	30,77%	31,15%	-	-0,0059	0,040
Amoxicilina + Ácido Clavulânico	16,69%	17,44%	19,90%	19,32%	13,76%	18,17%	18,19%	18,85%	22,03%	0,0035	0,247
Ciprofloxacina	20,05%	19,91%	19,52%	21,83%	19,28%	18,45%	21,14%	22,95%	18,37%	0,0004	0,945
Cefuroxima	13,92%	10,02%	10,20%	12,02%	10,97%	10,43%	14,35%	12,70%	14,39%	0,0028	0,313
Sulfametoxazol + Trimetoprim	27,99%	26,84%	24,84%	27,97%	26,49%	25,37%	23,72%	26,72%	19,80%	-0,0063	0,046
Nitrofurantoína	8,37%	6,88%	6,05%	9,28%	9,35%	13,38%	4,94%	7,48%	12,37%	0,0033	0,417
Fosfomicina	-	-	-	-	-	-	-	3,40%	4,46%	Na	NA

Legenda:

m – declive da reta de evolução temporal (2007-2015) da resistência aos antibióticos.

^a – valor do teste à correlação de *Spearman* aplicado à reta de evolução (regressão linear).

NA – Não Aplicável

E. coli apresentou um aumento estatisticamente significativo na resistência à norfloxacina ($p\ value=0,005$) e uma diminuição estatisticamente significativa relativamente à tetraciclina ($p\ value=0,040$) e ao sulfametoxazol+trimetoprim ($p\ value=0,046$) (tabela 12).

E. coli apresentou a menor taxa de resistência, respetivamente 3,40% e 4,46% em 2014 e 2015 para a fosfomicina, não existindo dados anteriores a 2014, o que, de acordo com a DGS permite a terapêutica empírica eficaz, sendo a *E. coli* o microrganismo mais incidente a nível global (71,62%) e no sexo feminino (74,91%).

A resistência às fluoroquinolonas, representadas pela ciprofloxacina (18,37%), levofloxacina (18,21%) e norfloxacina (33,11%), foi semelhante à encontrada noutros estudos, pelo que, o seu uso excessivo e as consequências adversas subjacentes, figurando Portugal entre os países de maior consumo, têm levado ao seu abandono no que concerne à sua utilização como primeira opção terapêutica (1, 28).

E. coli revelou em 2015 uma taxa de resistência à nitrofurantoína de 12,37%, corroborando a orientação terapêutica da norma nº 015/2011 de 30/08/2011, onde é também definida como primeira linha na terapêutica empírica na cistite aguda não complicada na mulher não grávida. Contrariamente, na região estudada, e apesar de indicado como opção naquela norma, a combinação de amoxicilina+ácido clavulânico, ao registar uma taxa de resistência superior a 20% (22,03%), deve ser excluída das opções terapêuticas. No entanto, as limitações metodológicas inerentes ao presente estudo, que se baseou na análise de resultados de uroculturas, não tendo em conta a situação clínica dos doentes, não permitem firmar conclusões definitivas.

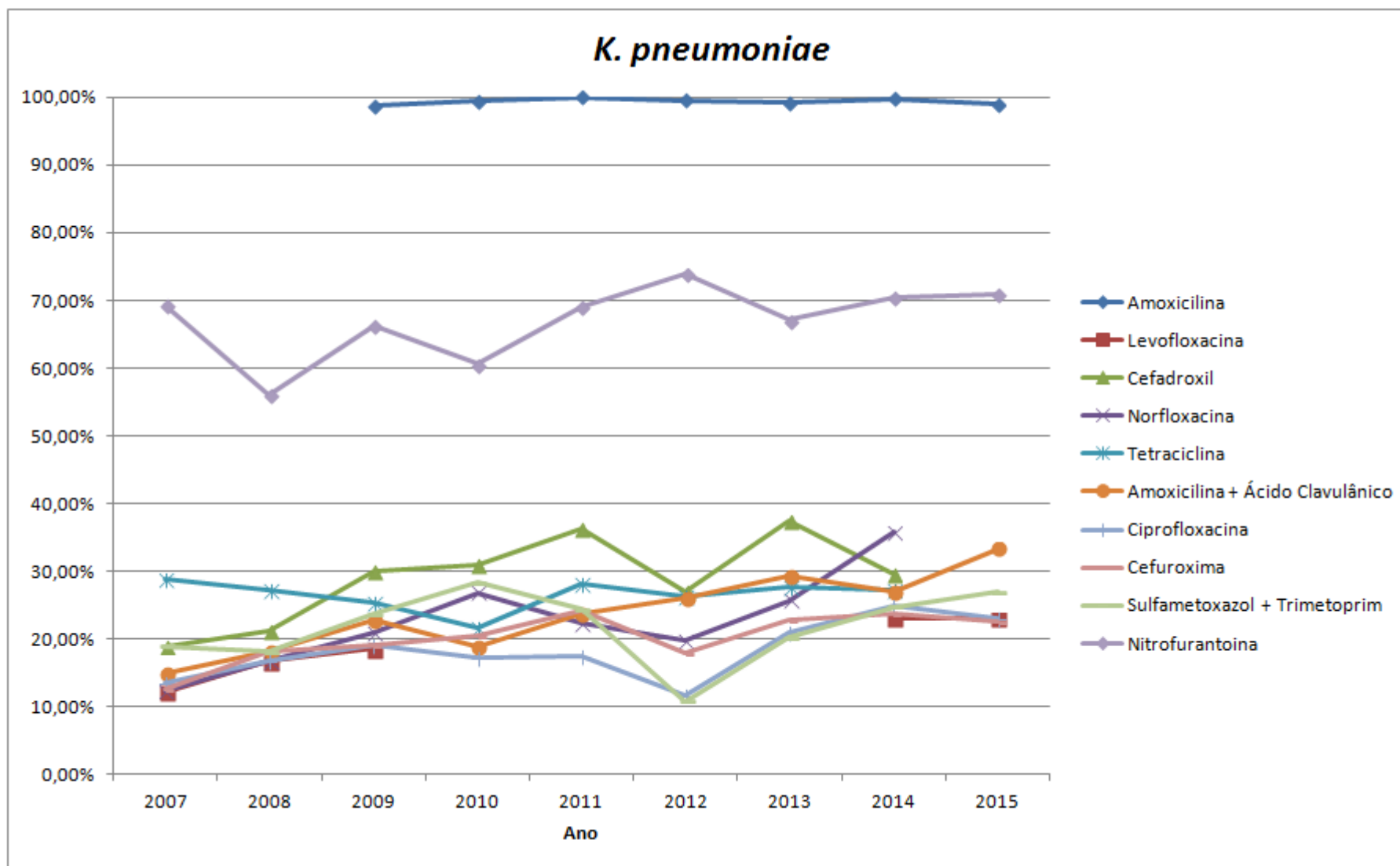


Gráfico 18 - Distribuição percentual da evolução temporal (2007-2015) da resistência de *K. pneumoniae* aos antimicrobianos.

Tabela 13 – Distribuição percentual da evolução temporal da resistência de *K. pneumoniae* aos antibióticos mais utilizados.

Antibiótico	<i>K. pneumoniae</i>									m	p value ^a
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015		
Amoxicilina	-	-	98,67%	99,43%	100,00%	99,55%	99,20%	99,81%	98,92%	0,0003	0,758
Levofloxacina	12,16%	16,67%	18,52%	-	-	-	-	22,99%	22,99%	0,0118	0,028
Cefadroxil	18,92%	21,21%	30,00%	30,86%	36,36%	27,03%	37,35%	29,58%	-	0,0181	0,055
Norfloxacina	12,33%	16,67%	20,91%	26,86%	22,42%	19,82%	25,70%	35,71%	-	0,0239	0,011
Tetraciclina	28,77%	27,27%	25,45%	21,71%	28,05%	26,36%	27,71%	27,14%	-	-1,00E-05	1,000
Amoxicilina + Ácido Clavulânico	14,86%	18,18%	22,73%	18,86%	23,64%	26,13%	29,32%	27,00%	33,33%	0,0201	0,000
Ciprofloxacina	13,51%	16,67%	19,09%	17,14%	17,58%	11,71%	20,88%	24,90%	22,99%	0,0101	0,057
Cefuroxima	12,50%	18,18%	19,09%	20,57%	24,24%	18,02%	22,89%	23,66%	22,58%	0,0103	0,013
Sulfametoxazol + Trimetoprim	18,92%	18,18%	23,64%	28,32%	24,39%	10,81%	20,24%	24,71%	26,88%	0,0045	0,535
Nitrofurantoina	69,33%	56,06%	66,36%	60,57%	69,09%	73,87%	67,07%	70,46%	70,97%	0,0107	0,132

Legenda:

m – declive da reta de evolução temporal (2007-2015) da resistência aos antibióticos.

^a – valor do teste à correlação de *Spearman* aplicado à reta de evolução (regressão linear).

K. pneumoniae apresentou um aumento estatisticamente significativo na resistência à levofloxacina ($p\ value=0,028$), norfloxacina ($p\ value=0,011$), amoxicilina + ácido clavulânico ($p\ value=0,000$) e á cefuroxima ($p\ value=0,013$). (tabela 13).

A não existência de um antimicrobiano administrado por via entérica com taxa de resistência inferior a 20% é uma situação que inviabiliza a terapêutica empírica, em ambulatório, para as infeções causadas por esta estirpe bacteriana. Contudo, é de salientar que em 2015, *K. pneumoniae* registou uma taxa de resistência à amicacina de 6,7%.

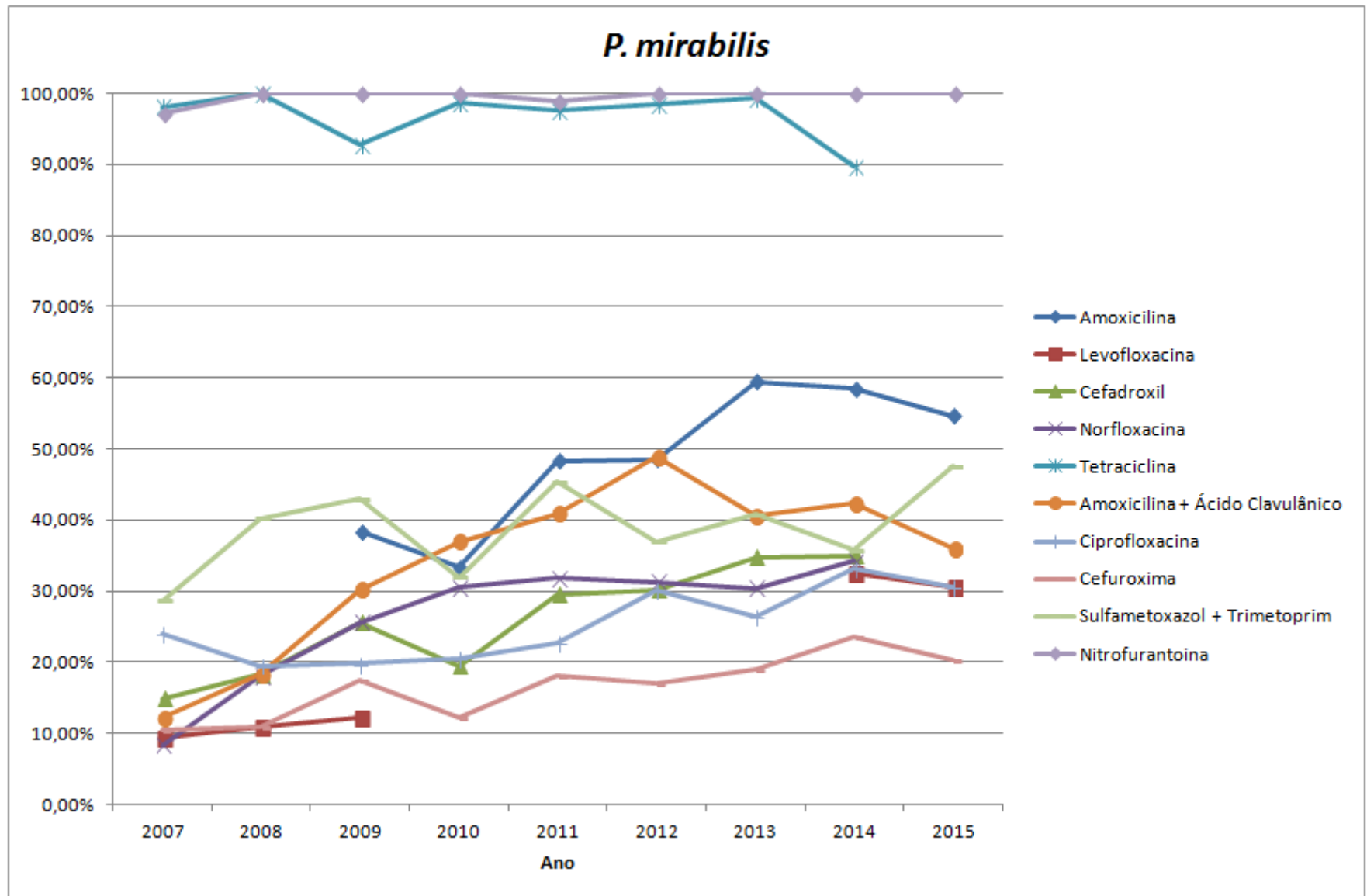


Gráfico 19 - Distribuição percentual da evolução temporal (2007-2015) da resistência de *P. mirabilis* aos antimicrobianos.

Tabela 14 – Distribuição percentual da evolução temporal da resistência de *P. mirabilis* aos antibióticos mais utilizados em ambulatório.

Antibiótico	<i>P. mirabilis</i>									m	p value ^a
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015		
Amoxicilina	-	-	38,33%	33,33%	48,28%	48,44%	59,46%	58,45%	54,69%	0,0395	0,011
Levofloxacina	9,35%	10,98%	12,20%	-	-	-	-	32,48%	30,51%	0,0306	0,002
Cefadroxil	14,81%	18,29%	25,58%	19,44%	29,55%	30,23%	34,69%	35,00%	-	0,0294	0,001
Norfloxacina	8,33%	18,07%	25,58%	30,56%	31,82%	31,25%	30,41%	34,21%	-	0,0311	0,008
Tetraciclina	98,11%	100,00%	92,86%	98,61%	97,65%	98,43%	99,29%	89,74%	-	-0,0055	0,335
Amoxicilina + Ácido Clavulânico	12,15%	18,29%	30,23%	36,99%	40,91%	48,84%	40,54%	42,25%	35,94%	0,0333	0,016
Ciprofloxacina	24,07%	19,51%	19,77%	20,55%	22,73%	30,23%	26,35%	33,09%	30,51%	0,0149	0,008
Cefuroxima	10,58%	10,98%	17,44%	12,33%	18,18%	17,05%	18,92%	23,59%	20,31%	0,0141	0,003
Sulfametoxazol + Trimetoprim	28,70%	40,24%	43,02%	31,94%	45,45%	37,01%	40,82%	35,74%	47,54%	0,0104	0,186
Nitrofurantoina	97,22%	100,00%	100,00%	100,00%	98,86%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	0,0019	0,133

Legenda:

m – declive da reta de evolução temporal (2007-2015) da resistência aos antibióticos.

^a – valor do teste à correlação de *Spearman* aplicado à reta de evolução (regressão linear).

P. mirabilis apresentou um aumento estatisticamente significativo na resistência à amoxicilina (*p value*=0,011), levofloxacina (*p value*=0,002), cefadroxil (*p value*=0,001), norfloxacina (*p value*=0,008), amoxicilina + ácido clavulânico (*p value*=0,016), ciprofloxacina (*p value*=0,008) e a cefuroxima (*p value*=0,003). (tabela 14). Contrariamente, *P. mirabilis* apresentou 100% de sensibilidade à amicacina e gentamicina, contudo estes antimicrobianos não estão disponíveis para uso na comunidade.

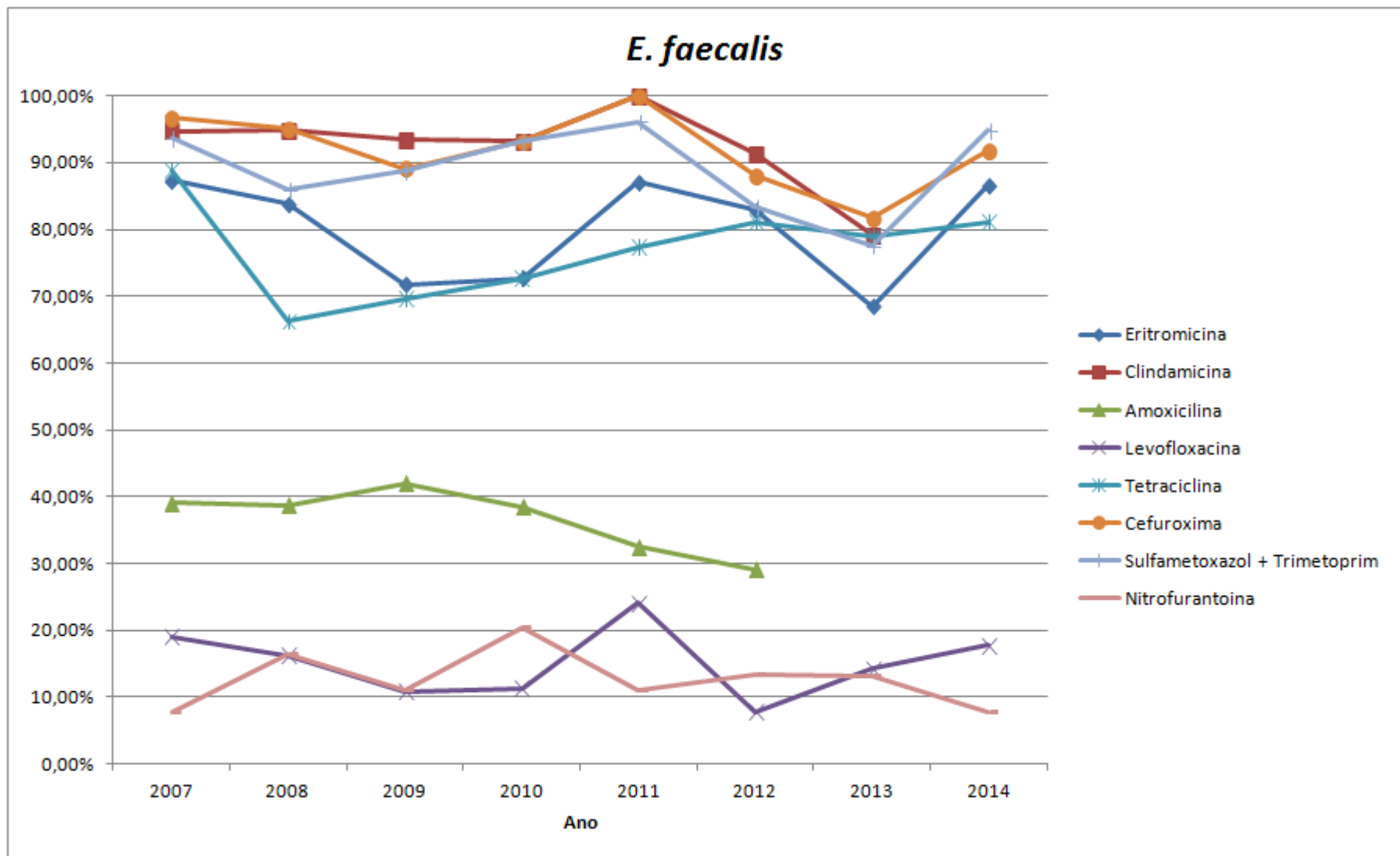


Gráfico 20 - Distribuição percentual da evolução temporal (2007-2015) da resistência de *E. faecalis* aos antimicrobianos.

Tabela 15 - Distribuição percentual da evolução temporal da resistência de *E. faecalis* aos antibióticos mais utilizados.

Antibiótico	<i>E. faecalis</i>								m	p value ^a
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014		
Eritromicina	87,30%	83,75%	71,74%	72,73%	87,04%	82,95%	68,49%	86,67%	-0,0039	0,772
Clindamicina	94,74%	94,94%	93,48%	93,18%	100,00%	91,30%	79,07%	-	-0,0171	0,181
Amoxicilina	-	-	39,02%	38,64%	42,00%	38,55%	32,47%	29,11%	-0,0204	0,060
Levofloxacina	19,05%	16,25%	10,87%	11,36%	24,07%	7,78%	14,29%	17,72%	-0,0019	0,837
Tetraciclina	88,89%	66,25%	69,57%	72,73%	77,36%	81,11%	78,95%	81,08%	0,0057	0,646
Cefuroxima	96,72%	95,00%	89,13%	93,18%	100,00%	88,10%	81,82%	91,89%	-0,0114	0,212
Sulfametoxazol + Trimetoprim	93,75%	85,90%	88,89%	93,18%	96,15%	83,33%	77,63%	94,81%	-0,0057	0,611
Nitrofurantoina	7,81%	16,46%	11,11%	20,45%	11,11%	13,48%	13,16%	7,79%	-0,0022	0,762

Legenda:

m – declive da reta de evolução temporal (2007-2015) da resistência aos antibióticos.

^a – valor do teste à correlação de *Spearman* aplicado à reta de evolução (regressão linear).

Da aplicação da correlação de Spearman não resultaram variações significativas ao longo do período temporal estudado, contudo é de salientar a observação de elevadas taxas de resistência para a maioria dos antimicrobianos testados, com exceção da levofloxacina e nitrofurantoína e sobretudo da gentamicina à qual *E. faecalis*, apesar de um número de observações pequeno ($n < 30$), foi sempre sensível ao longo do período temporal estudado.

A Nitrofurantoína apresenta boa eficácia para *E. faecalis*, facto potencialmente relacionado com o seu desuso nos últimos anos. Contudo, o facto de necessitar de tratamento prolongado, pelo menos sete dias, quatro vezes ao dia, associado a toxicidade, recomenda ponderação para uso na comunidade, estando inclusive desaconselhado na mulher grávida pela DGS (2, 6, 16).

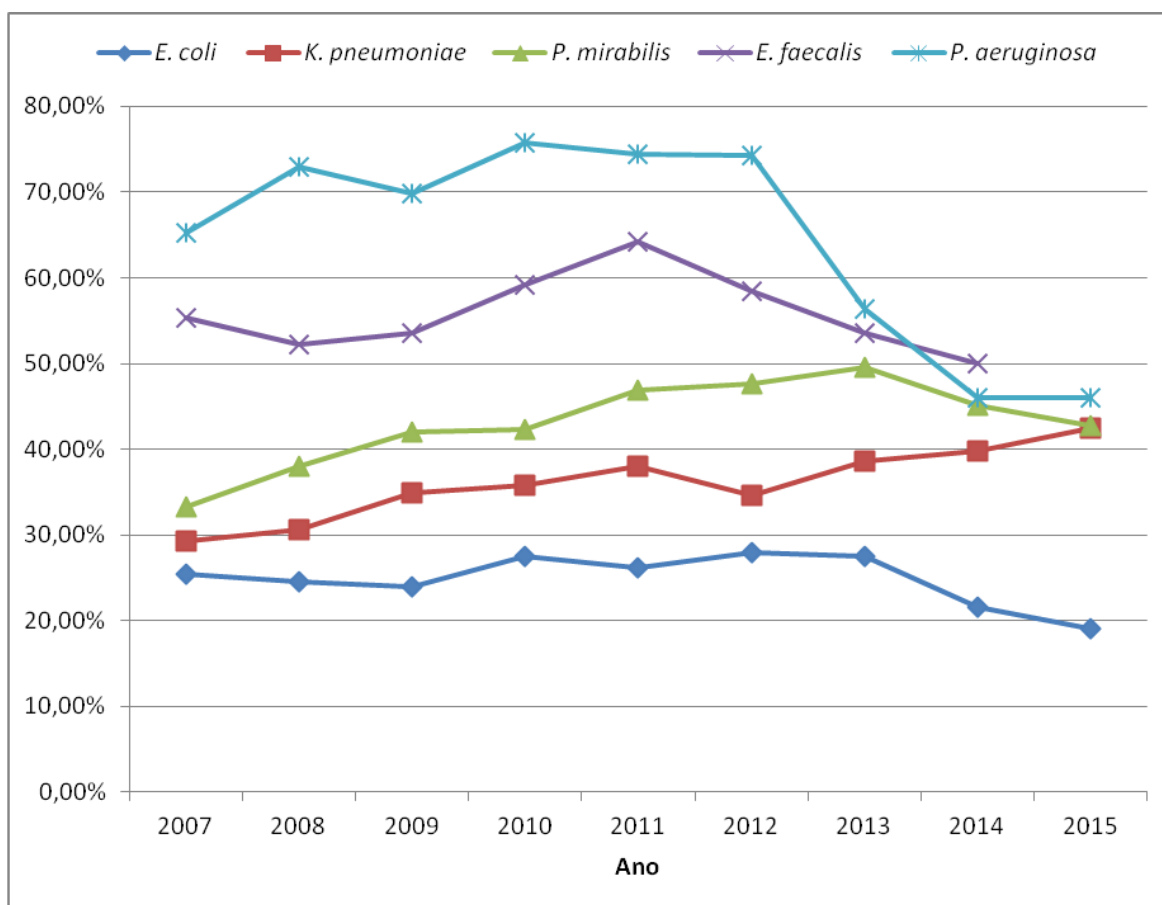


Gráfico 21 - Distribuição percentual da evolução temporal da resistência dos 5 microrganismos mais incidentes em infecções urinárias à totalidade dos antibióticos testados.

Tabela 16 - Distribuição percentual da evolução temporal da resistência dos 5 microrganismos mais incidentes em infecções urinárias à totalidade dos antibióticos testados.

Ano	Resistência total aos antimicrobianos				
	<i>E.coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>P. aeruginosa</i>
2007	25,47%	29,28%	33,21%	55,26%	65,18%
2008	24,55%	30,58%	38,04%	52,28%	72,95%
2009	23,99%	34,86%	42,00%	53,50%	69,89%
2010	27,55%	35,75%	42,35%	59,24%	75,81%
2011	26,13%	38,04%	46,96%	64,27%	74,39%
2012	27,98%	34,67%	47,60%	58,50%	74,27%
2013	27,54%	38,66%	49,55%	53,49%	56,43%
2014	21,58%	39,73%	45,15%	50,00%	46,08%
2015	19,12%	42,42%	42,75%	-	45,98%
m	-0,004	0,014	0,013	-0,001	-0,031
<i>p value</i> ^a	0,271	0,000	0,029	0,873	0,035

Legenda:

m – declive da reta de evolução temporal (2007-2015) da resistência aos antibióticos.

^a – valor do teste à correlação de *Spearman* aplicado à reta de evolução (regressão linear).

Os microrganismos *K. pneumoniae* ($p\ value=0,000$) e *P. mirabilis* ($p\ value=0,029$) aumentaram significativamente a resistência aos antibióticos. Contudo, relativamente a *P. mirabilis*, é de notar uma tendência decrescente da taxa de resistência a partir de 2012, tendo-se obtido em 2015 valores próximos aos observados em 2010. Contrariamente, *P. aeruginosa* registou uma diminuição significativa da resistência ($p\ value=0,035$) (gráfico 21, tabela 16).

Relativamente aos microrganismos que registaram diminuição da taxa de resistência, é de salientar que no ano de 2012 ocorre um ponto de inversão da tendência de aumento. Este facto deve-se essencialmente à gestão racional do uso de antimicrobianos, que segundo o Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos da DGS, em 2012 foi registado, até então, o menor DDD em Portugal, tendo-se verificado, contudo, algumas assimetrias com o valor mais elevado de consumo a ser verificado na região do Alentejo (28).

Sobre o aumento da resistência de *K. pneumoniae* ao longo dos anos, vários fatores estão envolvidos, principalmente a sua resistência intrínseca devido a produção de beta-lactamases de largo espectro e mais recentemente carbapenemases. Paralelamente, o uso abusivo de antibióticos de espectro alargado num passado recente e o contacto com ambiente hospitalar têm levada à seleção, transmissão e aumento destas estirpes na comunidade (49).

Por fim, importa destacar que num total de 13 541 microrganismos identificados, em 13, (compreendendo estirpes de *E. coli*, *E. faecalis*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* e *Providencia stuartii*) foi observada resistência a todos os antimicrobianos testados, sendo este um dado alarmante em amostras oriundas da comunidade.

5. Conclusão

Independentemente da presença ou ausência de fatores de complicação associados à ITU, a taxa de incidência é claramente superior no sexo feminino, sendo este dado transversal a todas as faixas etárias. Nos agentes etiológicos verificou-se a supremacia de bactérias da família *Enterobacteriaceae* (92,56%) e *E. coli* continua a ser o principal agente etiológico das ITUs, independentemente do sexo ou da idade dos doentes, tendo-se verificado uma incidência global de 71,62%, seguindo-se *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus mirabilis*.

Relativamente às taxas de resistência aos antimicrobianos, *E. coli* apresentou a menor taxa de resistência, respetivamente 3,40% e 4,46% em 2014 e 2015 para a fosfomicina, o que se traduz num bom indicador para a continuidade da eficácia na terapêutica empírica da cistite não complicada na mulher e, de acordo com a DGS, a sua administração em dose única, que permite obter níveis séricos de antibiótico efetivos durante três dias, favorece o cumprimento terapêutico, evitando abandonos e, portanto, o surgimento de recidivas e seleção de estirpes resistentes.

Analogamente, a nitrofurantoína revelou em 2015 uma aceitável taxa de resistência à *E. coli* de 12,37%, corroborando a orientação terapêutica da norma nº 015/2011 de 30/08/2011, onde é também definida como primeira linha na terapêutica empírica na cistite aguda não complicada na mulher não grávida. Contudo, na região estudada (Porto, Braga e Viana do Castelo), e apesar de indicado como opção naquela norma, a combinação de amoxicilina+ácido clavulânico, ao registar uma taxa de resistência superior a 20%, deve ser excluída das opções terapêuticas. Por fim, é de notar que deve ser levada a cabo uma correta gestão da situação clínica dos doentes, nomeadamente na exclusão de qualquer alteração anatómica e/ou funcional e comorbilidades associadas, sobretudo em idade pediátrica e após os 65 anos, uma vez que se verificou existirem diferenças significativas relativamente à qualidade dos agentes etiológicos e aos respetivos padrões de resistência aos antimicrobianos, podendo não ter eficácia a aplicação da antibioterapia empírica, sendo nestes casos, fundamental a realização de exames complementares à sintomatologia observada, nomeadamente a urocultura e o TSA caso se verifique a presença de bacteriúria positiva (2, 4). Tendo em conta a metodologia de investigação aplicada neste estudo (análise de resultados de exames bacteriológicos de urina), importa referir que as limitações metodológicas inerentes, nomeadamente a ausência da caracterização da situação clínica dos doentes, devido à inexistência dessa informação, não permitem consolidar conclusões definitivas.

A terapêutica empírica nas ITU é uma recomendação consensual, contudo, dado o expectável desenvolvimento de poucos antibióticos nos próximos 5 a 10 anos, é urgente a continuidade de uma atitude prudente relativamente ao uso de antimicrobianos de modo a que se consiga atrasar o aumento das resistências e proliferação de estirpes multirresistentes (4). Assim, é essencial considerar vários fatores, como o conhecimento dos agentes etiológicos mais prevalentes pelas várias regiões de Portugal, o meio ambiente do microrganismo alvo, o resultado do padrão de suscetibilidade *in vitro*, os padrões de resistência local aos antimicrobianos, bem como os fatores de risco inerentes a cada doente em específico, antes da prescrição de qualquer tratamento (1, 2, 4, 23, 29). Neste contexto, é fundamental não serem cometidos os erros do passado, onde a crescente taxa de resistência aos microrganismos verificada na Europa, sobretudo do sul, levou a que o antibiótico, menos de cem anos após a descoberta da penicilina e após ter contribuído para um marcado aumento da esperança média de vida, esteja em “risco de extinção”, isto é em risco de perda de eficácia (28).

Por fim, é de salientar que, os resultados observados neste estudo, nomeadamente a tendência de diminuição da taxa de resistência global aos antimicrobianos na comunidade, na região litoral norte de Portugal, ao contrário do que vinha a ser identificado em estudos de vigilância epidemiológica a nível nacional e europeu, são bastante promissores e um indicador da alteração de atitude no que respeita à utilização dos antimicrobianos, sobretudo nos de espectro alargado. Assim, é fundamental a continuidade na diminuição da utilização de antimicrobianos e a sua utilização apenas quando estritamente necessário (1, 28).

6. Perspetivas Futuras

A necessidade de tratar empiricamente tanto a ITU não complicada, como a ITU complicada, faz com que seja absolutamente necessário o conhecimento, em profundidade, dos agentes etiológicos e o seu padrão de resistência, em cada zona geográfica, pelo que, se recomenda a continuidade de estudos semelhantes ao agora realizado, de forma a acompanhar a evolução do perfil de resistência dos microrganismos e a otimizar a terapêutica empírica das ITU.

Recomenda-se não só a realização de relatórios de vigilância epidemiológica levados a cabo pela DGS mas também, anualmente, elaboração de relatórios epidemiológicos com os resultados das bacteriúrias positivas, por parte dos laboratórios privados, que apresentam um número de postos de recolha consideráveis por vários pontos do país, tendo a especial atenção de definir o contexto da ITU, através da informação clínica do doente, nomeadamente o uso prévio de antimicrobianos, condições de higiene individual, a recorrência de ITU, alterações anatómicas ou fisiológicas do trato urinário, bem como outras patologias concomitantes, de modo a catalogar os diferentes tipos de ITU e serem produzidos padrões específicos de agentes etiológicos e perfis de resistência adaptados a cada tipo. Contudo, nesta tarefa, é fundamental que o médico prescriptor do estudo bacteriológico de urina indique essas informações em cada prescrição.

Para além deste tipo de estudos, é também fundamental a continuidade no apoio (sobretudo financeiro por parte das entidades responsáveis) à realização de projetos de investigação e desenvolvimento, ao nível da caracterização dos mecanismos moleculares de resistência aos antimicrobianos, na medida em que, estes avanços científicos são fundamentais ao desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento de ITU.

Ao nível dos profissionais de saúde, é recomendado a continuidade de uma atitude prudente relativamente ao uso de antibióticos, bem como a promoção da adesão à correta prática de higiene das mãos, que apesar de crescente, é ainda insuficiente e muito heterogénea entre os vários grupos profissionais, sendo muito deficiente entre os médicos, conforme expresso nos dados da Campanha Nacional de Higiene da Mãos. A generalização desta medida será fundamental para a diminuição da disseminação de estirpes multirresistentes do contexto hospitalar para a comunidade e assim não comprometer a eficácia da terapêutica empírica (28). Por fim, é ainda de extrema importância a realização de campanhas de sensibilização para a ITU na comunidade e educação dos utentes para as medidas preventivas, especialmente no sexo feminino.

7. Referências Bibliográficas

1. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). . European Centre for Disease Prevention and Control. 2013.
2. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Joseph Loscalzo. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2015.
3. Rodrigues FJB, Barroso APD. Etiologia e sensibilidade bacteriana em infecções do tracto urinário. Revista Portuguesa de Saúde Pública. 2011;29(2):123-31.
4. Grabe M, Bartoletti R, Johansen TEB, Cai T, Çek M, Köves B, et al. Guidelines on Urological Infections European Association of Urology. 2015.
5. Koch CR, Ribeiro JC, Schnor OH, Zimmermann BS, Müller FM, Agostin JD, et al. Resistência antimicrobiana dos uropatógenos em pacientes ambulatoriais, 2000-2004. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2008;41(3):277-81.
6. Rolo F, Parada B, Moreira P. Cistite não complicada na mulher. Guia de prática clínica - Associação Portuguesa de Urologia. 2008.
7. Silva A, Machado P, Rodrigues V, Duarte A. Bactérias uropatogénicas identificadas de cistites não complicadas de mulheres na comunidade. Acta Urológica 2008;25 (3):9-14.
8. Simon H, Zieve D. Urinary tract infection: University of Maryland Medical Center; 2012 [20/08/2015]. Available from: <http://umm.edu/health/medical/reports/articles/urinary-tract-infection>.
9. Figueiredo A, Gomes G, Campos A. Urinary tract infections in pregnancy - diagnosis, treatment and prevention. Acta Obstétrica Ginecológica Portuguesa 2012;6(3):124-33.
10. Adult UTI: American Urological Association; [28/08/2015]. Available from: www.auanet.org/education/adult-uti.cfm.
11. Pereira S. Prevenção das Infeções Urinárias Recorrentes. Associação Portuguesa de Urologia. 2012.
12. Davey P, Byrne D, Craig N, Evans D, Fahey T, Gould I, et al. Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults - a national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2012.
13. Passadouro R, Fonseca R, Figueiredo F, Lopes A, Fernandes C. Avaliação do Perfil de Sensibilidade aos Antibióticos na Infecção Urinária da Comunidade. Acta Médica Portuguesa. 2014;27(6):737-42.
14. Rabiais S, Aragão F, Félix J, Moreira P, Rolo F. Infecção urinária recidivante: ocorrência, factores de risco e custos de diagnóstico e tratamento. Acta Urologica 2010;3:19–25.

15. Pinto H, Sabino F, Abranches M, Matos P, Cordinhã C, Tavares C, et al. Diagnóstico e Tratamento da Infecção do Trato Urinário em idade pediátrica - Norma nº 008/2012 da Direcção-Geral de Saúde. 2012.
16. Paiva JA, Sá AB, Froes F, Caldeira L, Lito LM, Peixe L, et al. Terapêutica de infeções do aparelho urinário (comunidade) - Norma nº 015/2011 da Direcção-geral de Saúde. 2011.
17. Poletto KQ, Reis C. Suscetibilidade antimicrobiana de uropatógenos em pacientes ambulatoriais na Cidade de Goiânia, GO. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2005;38(5):416-20.
18. TM H. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. The New England Journal of Medicine. 2012;366(11):1028-37.
19. Gradwohl SE, Bettcher CM, Chenoweth CE, Harrison RV, Zoschnick LB. Urinary Tract Infection - Guidelines for Clinical Care Ambulatory. Faculty Group Practice - University of Michigan Health System. 2011.
20. Bruschi JL, Cunha BA, Tessier JM, Bavaro MF. Cystitis in Females: Medscape; 2015 [24/08/2015]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/233101-overview>.
21. Ferreira W, Sousa J. Microbiologia - Volume 2: LIDEL - Edições Técnicas, Ida; 2000.
22. Strasinger SK, Lorenzo MSD. Urinalysis and Body Fluids. 5th ed: F. A. Davis Company; 2008.
23. Coyle MB. Manual of Antimicrobial Susceptibility Testing. American Society for Microbiology. 2005.
24. Jorgensen JH, Ferraro MJ. Antimicrobial Susceptibility Testing: A Review of General Principles and Contemporary Practices. Clinical Infectious Diseases. 2009;49(11):1749-55.
25. Minimum Inhibitory Concentration of an Antibiotic - bioMérieux® [25/08/2015]. Available from: <http://www.biomerieux.com/en/minimum-inhibitory-concentration-antibiotic>.
26. Wilson ML, Gaido L. Laboratory Diagnosis of Urinary Tract Infections in Adult Patients. Clinical Infectious Diseases. 2004;38(8):1150-8.
27. Patel J, Cockerill F, Bradford P, Eliopoulos G, Hindler J, Jenkins S, et al. M100-S25 - Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-fifth Informal Supplement. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2015;35(3).
28. Paiva JA, Pina E, Silva MG, Nogueira PJ, Silva AJ, Rosa MV, et al. Portugal – Controlo da Infecção e Resistências aos Antimicrobianos em números – 2013. Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos. Direcção-Geral da Saúde.
29. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt Br, Colgan R, Miller LG, et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Clinical Practice Guidelines. 2011;52.

30. Calvo J, Martínez ML. Antimicrobial mechanisms of action. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2009;27(1):44-52.
31. McDermott, RD W, DG W. Antimicrobials: modes of action and mechanisms of resistance. *International Journal of Toxicology*. 2003;22(2):135-43.
32. Beveridge LA, Davey PG, Phillips G, McMurdo ME. Optimal management of urinary tract infections in older people. *Clinical Interventions in Aging*. 2011;6:173-80.
33. Baron EJ, Miller M, Weinstein MP, Richter SS, Gilligan PH, Jr. RBT, et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2013 Recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). *Clinical Infectious Diseases*. 2013.
34. Vaz-Moreira I, Nunes OC, Manaia CM. Diversity and Antibiotic Resistance Patterns of Sphingomonadaceae Isolates from Drinking Water. *Applied and Environmental Microbiology*. 2011;77(16):5697-706.
35. Tavares IV-B, Sá ABd. Perfil de prescrição de antimicrobianos para as infeções do tracto urinário nos cuidados de saúde primários. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*. 2014;30:85-100.
36. Schlager T. Urinary tract infections in children younger than 5 years of age: epidemiology, diagnosis, treatment, outcomes and prevention. *Paediatric drugs*. 2001;3(3):219-27.
37. Stackebrandt E. The Family Aerococcaceae. *The Prokaryotes*. 2014:3-6.
38. Korczak B, Christensen H, Emler S, Frey J. Phylogeny of the family Pasteurellaceae based on rpoB sequences. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 2004;54:1393-9.
39. KODAMA K, KIMURA N, KOMAGATA K. Two New Species of *Pseudomonas*: *P. oryzihabitans* Isolated from Rice Paddy and Clinical Specimens and *P. luteola* Isolated from Clinical Specimens. *International Union of Microbiological Societies*. 1985;35:467-74.
40. *Serratia* spp., Pathogen safety data sheet - infectious substances: Public Health Agency of Canada; 2011 [20/08/2015]. Available from: <http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/serratia-spp-eng.php>.
41. Miller JM, Biddle JW, Quenzer VK, Mclaughlin JC. Evaluation of Biolog for Identification of Members of the Family Micrococcaceae. *Journal Of Clinical Microbiology*. 1993;31(12):3170-3.
42. Rodríguez-Kessler M, Guerrero-González ML, Jiménez-Bremont JF. Dimorphic Fungi. Their Importance as Models for Differentiation and Fungal Pathogenesis. Chapter 3. Bentham Books; 2012.
43. Cruz AT, Cazacu AC, Allen CH. *Pantoea agglomerans*, a Plant Pathogen Causing Human Disease. *Journal of Clinical Microbiology*. 2007 Jun;45(6):1989–92.
44. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a Successful Pathogen. *Clinical Microbiology Reviews*. 2008;21(3):538-82.

45. Lory S. The Family Enterococcaceae. *The Prokaryotes*. 2014:75-7.
46. Lory S. The Family Streptococcaceae. *The Prokaryotes*. 2014:367-70.
47. Chihab W, Alaoui AS, Amar M. *Chryseomonas luteola* Identified as the Source of Serious Infections in a Moroccan University Hospital. *Journal of Clinical Microbiology* 2004 Apr;42(4):1837–9.
48. Doublet B, Robin F, Casin I, Fabre L, Fleche AL, Bonnet R, et al. Molecular and Biochemical Characterization of the Natural Chromosome-Encoded Class A β -Lactamase from *Pseudomonas luteola*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(1):45-51.
49. Pallett A, Hand K. Complicated urinary tract infections: practical solutions for the treatment of multiresistant Gram-negative bacteria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2010;65(3):25-33.
50. Tabibian JH, Gornbein J, Heidari A, Dien SL, Lau VH, Chahal P, et al. Uropathogens and Host Characteristics. *Journal of Clinical Microbiology*. 2008;46(12):3980–6.
51. Raz R, Colodner R, Kunin CM. Who Are You—*Staphylococcus saprophyticus*? *Clinical Infectious Diseases*. 2005;40(6):896-8.
52. *Proteus mirabilis* - Complicated Urinary Tract Infection. Department of Microbiology & Immunology - University of Michigan Medical School [cited 22/09/2015]. Available from: <http://www.umich.edu/~htmlab/research/mirabilis/infection.htm>.
53. Hirsch EB, Tam VH. Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2010;65(6):1119-25.

8. Anexos

8.1. Anexo A – Distribuição dos resultados da avaliação das bacteriúrias em função das idades e do sexo dos utentes.

	Total		Sexo Feminino		Sexo Masculino		<i>p-value</i> ^a
	n	%	n	%	n	%	
Resultados: 0 - 17 anos							
Amostras de urina	5 146	100,00	3 326	64,63	1 820	35,37	0,000
Bacteriúrias Positivas	591	11,48	438	13,17	153	8,41	0,000
Bacteriúrias Negativas	4 318	83,91	2 719	81,75	1 599	87,86	0,000
Flora Polimicrobiana	237	4,61	169	5,08	68	3,74	0,028
	Total		Sexo Feminino		Sexo Masculino		<i>p-value</i> ^a
	n	%	n	%	n	%	
Resultados: 18 - 39 anos							
Amostras de urina	22 477	100,00	20 628	91,77	1 849	8,23	0,000
Bacteriúrias Positivas	2 472	11,00	2 392	11,60	80	4,33	0,000
Bacteriúrias Negativas	17 875	79,53	16 143	78,26	1 732	93,67	0,000
Flora Polimicrobiana	2 130	9,48	2 093	10,15	37	2,00	0,000
	Total		Sexo Feminino		Sexo Masculino		<i>p-value</i> ^a
	n	%	n	%	n	%	
Resultados: 40 - 65 anos							
Amostras de urina	27 670	100,00	18 947	68,47	8 723	31,53	0,000
Bacteriúrias Positivas	3 938	14,23	3 423	18,07	515	5,90	0,000
Bacteriúrias Negativas	22 249	80,41	14 214	75,02	8 035	92,11	0,000
Flora Polimicrobiana	1 483	5,36	1 310	6,91	173	1,98	0,000
	Total		Sexo Feminino		Sexo Masculino		<i>p-value</i> ^a
	n	%	n	%	n	%	
Resultados: > 65 anos							
Amostras de urina	25 674	100,00	17 743	69,11	7 931	30,89	0,000
Bacteriúrias Positivas	6 540	25,47	5 320	29,98	1 220	15,38	0,000
Bacteriúrias Negativas	16 826	65,54	10 569	59,57	6 257	78,89	0,000
Flora Polimicrobiana	2 308	8,99	1 854	10,45	454	5,72	0,000

Legenda:

n – Número absoluto de amostras de urina.

^a – Valor de teste resultante da aplicação do teste Z para a comparação entre duas proporções.

8.2. Anexo B – Distribuição percentual da resistência total *in vitro* aos antimicrobianos.

Antibiótico	Total (n)	Suscetível (n)	Resistente (n)	Resistência (%)	Classe Antimicrobiana
Canamicina	1	1	0	0,00%	Aminoglicosídeos
Estreptomicina	2	2	0	0,00%	Aminoglicosídeos
Piperacilina	2	2	0	0,00%	Penicilinas antipseudomonas
Benzilpenicilina	4	4	0	0,00%	Benzilpenicilinas
Teicoplanina	6	6	0	0,00%	Outros antibacterianos
Ertapenem	9	9	0	0,00%	Carbapenemes
Tigeciclina	9	9	0	0,00%	Glicilciclinas
Meropenem	106	102	4	3,77%	Carbapenemes
Tobramicina	36	34	2	5,56%	Aminoglicosídeos
Imipenem	84	79	5	5,95%	Carbapenemes
Amicacina	645	603	42	6,51%	Aminoglicosídeos
Rifampicina	28	26	2	7,14%	Antituberculosos
Gentamicina	765	706	59	7,71%	Aminoglicosídeos
Cefotaxima	275	250	25	9,09%	Cefalosporinas de 3 ^a . Geração
Linezolid	10	9	1	10,00%	Outros antibacterianos
Cefoxitina	151	135	16	10,60%	Cefalosporinas de 2 ^a . Geração
Fosfomicina	3538	3058	480	13,57%	Outros antibacterianos
Colistina	22	19	3	13,64%	Outros antibacterianos
Vancomicina	7	6	1	14,29%	Outros antibacterianos
Ceftazidima	354	300	54	15,25%	Cefalosporinas de 3 ^a . Geração
Moxifloxacina	103	86	17	16,50%	Fluoroquinolonas
Cefuroxima	13209	10837	2372	17,96%	Cefalosporinas de 2 ^a . Geração
Ácido Fusídico	50	40	10	20,00%	Outros antibacterianos

Levofloxacina	6573	5227	1346	20,48%	Fluoroquinolonas
Ciprofloxacina	12852	10091	2761	21,48%	Fluoroquinolonas
Amoxicilina + Ácido Clavulânico	12823	10033	2790	21,76%	Associações de penicilinas com inibidores das beta-lactamases
Nitrofurantoina	13349	10091	3258	24,41%	Anti-sépticos urinários
Piperacilina + Tazobactam	48	36	12	25,00%	Associações de penicilinas com inibidores das beta-lactamases
Cefpodoxima	15	11	4	26,67%	Cefalosporinas de 3ª. Geração
Norfloxacina	9466	6906	2560	27,04%	Fluoroquinolonas
Sulfametoxazol + Trimetoprim	13343	9401	3942	29,54%	Sulfonamidas e suas associações
Ampicilina + Sulbactam	15	10	5	33,33%	Associações de penicilinas com inibidores das beta-lactamases
Cefepima	80	53	27	33,75%	Cefalosporinas de 4ª. Geração
Oxacilina	69	42	27	39,13%	Isoxazolilpenicilinas
Tetraciclina	9916	5915	4001	40,35%	Tetraciclinas
Cefadroxil	9276	5080	4196	45,24%	Cefalosporinas de 1ª. Geração
Ampicilina	2506	1256	1250	49,88%	Aminopenicilinas
Pefloxacina	4	2	2	50,00%	Fluoroquinolonas
Amoxicilina	10681	4695	5986	56,04%	Aminopenicilinas
Aztreonamo	15	6	9	60,00%	Monobactamos
Ticarcilina	7	2	5	71,43%	Penicilinas antipseudomonas
Eritromicina	595	163	432	72,61%	Macrólidos
Clindamicina	480	89	391	81,46%	Outros antibacterianos
Minociclina	38	4	34	89,47%	Tetraciclinas
Ticarcilina + Ácido Clavulânico	1	0	1	100,00%	Associações de penicilinas com inibidores das beta-lactamases
Total	121568	85436	36132	29,72%	-