



**Angelina Santos
Costa Maia**

**Etiologia das Infecções Urinárias e
Susceptibilidade aos Antibióticos**



**Angelina Santos
Costa Maia**

**Etiologia das Infecções Urinárias e
Susceptibilidade aos Antibióticos**

Dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Microbiologia, realizada sob a orientação científica da Mestre Alberta Maria da Silva Cruz Assessora da Carreira Técnica Superior de Saúde do Centro Hospitalar Póvoa de Varzim/Vila do Conde e co-orientadora Professora Doutora Sónia Alexandra Leite Velho Mendo Barroso professora auxiliar do Departamento de Biologia da Universidade de Aveiro.

o júri

presidente

Prof.^a Doutora. Ângela Cunha
Professora Auxiliar do Departamento de Biologia da Universidade de Aveiro

orientadora

Mestre Alberta Maria da Silva Cruz
Assessor da Carreira Técnica Superior de Saúde

co-orientadora

Prof.^a Doutora Sónia Alexandra Leite Velho Mendo Barroso
Professora Auxiliar do Departamento de Biologia da Universidade de Aveiro

arguente

Doutora Ana Sofia Direito dos Santos Duarte
Investigadora em Pós-Doutoramento do CESAM

agradecimentos

Registo os meus sinceros agradecimentos a todos os que de várias formas contribuíram para que se tornasse numa realidade este trabalho.

A todos o meu profundo agradecimento.

palavras-chave

Infecção do tracto urinário, Etiologia, Prevalência, Susceptibilidade aos antimicrobianos

resumo

A infecção do tracto urinário (ITU) é a segunda infecção mais comum na comunidade e a mais frequente no meio hospitalar. A prevalência e a etiologia da ITU dependem de factores como: idade, sexo e da existência de patologias de base. O trato urinário pode ser invadido por uma grande diversidade de microrganismos, tais como bactérias, vírus e fungos. A etiologia da grande maioria dos casos corresponde à infecção por bactérias Gram-negativas. O conhecimento epidemiológico das ITU e do padrão de sensibilidade/resistência dos agentes causais é fundamental perante a falha no tratamento inicial, que na maioria das vezes é empírico. A situação mais crítica que enfrentamos prende-se com a resistência adquirida, em que populações de bactérias inicialmente susceptíveis se tornam resistentes a um agente antimicrobiano, proliferando e disseminando-se no âmbito da pressão selectiva do uso desse agente.

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

Foram isolados 279 microrganismos e observou-se uma predominância de exames bacteriológicos positivos em mulheres com idade superior a 50 anos (45,90%) e em amostras provenientes do serviço de medicina (32,92%). Com os resultados obtidos foi também possível determinar que o microrganismo mais comum em todos os serviços foi a *Escherichia coli* (56,84%) e que a *Candida spp* tem uma prevalência muito significativa nos serviços de medicina (10,03%). Relativamente ao padrão de susceptibilidade aos antimicrobianos observou-se a presença de mais resistências em isolados de proveniência hospitalar (internamentos). Conclui-se que a Vancomicina é um dos antimicrobianos mais eficiente para Gram-positivos assim como a Amicacina e o Imipenemo para Gram-negativos, nomeadamente para Enterobactereaceae.

Em função do grande número de resistências encontradas concluiu-se que é recomendável a realização do exame bacteriológico de urina e do teste de susceptibilidade aos antimicrobianos principalmente em doentes em risco de contrair estirpes com múltiplas resistências.

Keywords

Urinary tract infection, etiology, prevalence, antibacterial susceptibility.

Abstract

The urinary tract infection(UTI) is the second most common infection in the human being and the most frequent in the hospital environment. The prevalence and etiology depend on several factors such as age, sex and present pathologies. The urinary tract can be invaded by a great number of microorganisms such as bacteria, virus and fungi. In most cases the etiology of the infection is Gram-negative bacteria. When presented with a failed first empiric treatment, the epidemiologic knowledge of UTI and the pattern of sensitivity/resistance to antibacterial of that specie is essential. The most critical situation that laboratory's and doctor's face it's the increase number of species with acquired resistances in populations initially susceptible to an antibacterial.

The purpose of this study was to determine which are the prevalent microorganisms found in the CHPVVC patients and their pattern of antibacterial resistance.

874 samples of urine from patients of both sexes, different ages and from all hospital services were analyzed. From the 279 isolated microorganisms 45,9% were from women with more that 50 years of age and 32,92% from the medicine service. It was also found that the most common microorganism is the *Escherichia coli* (56,84%) and that *Candida spp* stands out in the medicine service although it is not the most common(10,03%). This study also detected species with more antimicrobial resistances in samples from hospitalized patients.

We found out that Vancomycin was the most efficient antibiotic to use against Gram-positive bacteria and Amikacin and Imipeneme were the most effective in Gram-negative bacteria such as Enterobactereaceae.

Due to the number of resistances found in this study it is advisable that in patients with high risk of infection the laboratory proceed with the identification of the species and the susceptibility to antibiotics test.

Índice

I.	Introdução	1
1.1.	Fisiologia Renal.....	3
1.2.	Epidemiologia	7
1.3.	Patogenia.....	10
1.4.	Etiologia	11
1.4.1.	Agentes Infecciosos mais frequentemente envolvidos nas ITU.....	12
1.4.2.	Microflora comensal do trato urinário.....	15
1.5.	Classificação das ITU	16
1.5.1.	Funcionais.	16
1.5.2.	Anatómicas.....	17
1.5.3.	Evolutivas.....	17
1.6.	Manifestações clínicas.....	18
1.6.1.	Altas ou Infecções do Trato Urinário Superior.....	18
1.6.1.1.	Pielonefrite aguda	18
1.6.1.2.	Pielonefrite crónica	18
1.6.1.3.	Abcessos renais.....	18
1.6.2.	Baixas ou Infecções do Trato Urinário Inferior.	19
1.6.2.1.	Cistite.....	19
1.6.2.1.1.	Cistite hemorrágica aguda	20
1.6.2.1.2.	Cistite eosinofílica	20
1.6.2.1.3.	Cistite intersticial	20
1.6.2.2.	Uretrite.....	20
1.6.2.3.	Prostatite	21
1.6.2.4.	Epididimite.....	21
1.6.3.	Bacteriúria assintomática	22
1.6.4.	Síndrome uretral agudo.....	22
1.7.	Factores de virulência.....	23
1.8.	Defesas do hospedeiro.....	24
1.9.	Factores predisponentes do hospedeiro que facilitam a patogenia da ITU.....	25
1.10.	Sintomas de ITU	28
1.11.	Diagnóstico laboratorial	30
1.12.	Colheita	30
1.12.1.	Jacto médio	30
1.12.2.	Saco de colheita de urina em crianças	31

1.12.3.	Punção supra-púbica	32
1.12.4.	Punção da sonda vesical.....	32
1.13.	Transporte.....	33
1.14.	Processamento laboratorial	33
1.14.1.	Exame directo.	33
1.14.2.	Exame cultural ou urocultura	35
1.14.3.	Teste de sensibilidade a antimicrobianos (TSA)	37
1.15.	Antimicrobianos.....	38
1.15.1.	Características de um antibiótico ideal	40
1.15.2.	Grupos de antibióticos	41
1.15.3.	Mecanismos de acção dos antibióticos.....	42
1.15.3.1.	Inibição da Síntese da Parede Celular.....	43
1.15.3.2.	Alteração da Permeabilidade Celular	44
1.15.3.3.	Inibição da síntese de ácidos nucleicos (ADN/ARN)	45
1.15.3.4.	Inibição da Síntese Proteica.....	45
1.15.3.5.	Inibição do Metabolismo Celular.	46
1.15.3.6.	Outros mecanismos	47
1.15.4.	Mecanismos de resistência bacteriana.....	47
1.15.5.	Mecanismos de Transferência de Resistências.....	49
II.	Objectivos	51
III.	Material e Métodos.....	52
3.1	Procedimento laboratorial.....	52
3.1.1	Identificação das culturas	53
3.1.2	Provas de susceptibilidade aos antimicrobianos	53
3.2	Análise Estatística	54
IV.	Resultados e Discussão	55
4.1	Caracterização da amostra.....	55
4.2	Caracterização da amostra por serviços	58
4.3	Etiologia da amostra.....	61
4.4	Estudo de susceptibilidade aos antibióticos	67
V.	Conclusão.....	71
VI.	Bibliografia	73

Índice de Figuras

Figura 1 - Sistema Urinário.....	3
Figura 2 - Representação de um rim e um nefrónio.....	4
Figura 3 – <i>Escherichia coli</i>	12
Figura 4 - <i>Pseudomona aeruginosa</i>	13
Figura 5 – <i>Staphilococcus epidermidis</i>	14
Figura 6 – <i>Enterococcus faecalis</i>	14
Figura 7 - Anatomia feminina e masculina do aparelho urinário.....	19
Figura 8 - Frasco de colheita de urina.....	31
Figura 9 - Saco de colheita de urina em crianças.....	31
Figura 10 - Sementeira de urina em meio de Agar CLED.....	35
Figura 11 - Fleming y el Penicillium.....	38
Figura 12 -Exemplos dos principais mecanismos de acção dos antibióticos.....	42
Figura 13 - Mecanismo de acção dos antibióticos β -lactâmicos.....	43
Figura 14 - Exemplo de um antibiótico que actua como ionóforo.....	44
Figura 15 - Exemplos de drogas que interferem com a síntese proteica.....	45
Figura 16 - Similaridade estrutural entre a sulfanilamida e o PABA.....	47
Figura 17. Representação esquemática de alguns mecanismos de resistência.....	48
Figura 18 - Representação esquemática mecanismos de transferência de resistências.....	50
Figura 19 - Percentagem de exames bacteriológicos de urina positivos e negativos distribuídos por género do individuo.....	55
Figura 20 – Percentagem de exame bacteriológico de urina por género.....	56
Figura 21 – Percentagem de exames bacteriológicos de urina positivos distribuídos por género e idade do indivíduo.....	57
Figura 22 – Percentagem dos exames bacteriológicos de urina positivos e negativos em indivíduos internados, da urgência e da consulta.....	59
Figura 23 - Percentagem de exames bacteriológicos de urina positivos distribuídos por serviço, género e faixa etária.....	60
Figura 24 – Microrganismos isolados nos exames bacteriológicos de urina positivos.....	62

Índice de tabelas

Tabela 1 – Incidência de ITU por Idade e Género e Factores de Risco Associados..	9
Tabela 2 – Incidência Infecção Trato Urinário.....	28
Tabela 3 - Classificação de Antibióticos.....	41
Tabela 4 - Frequência dos microrganismos isolados nos exames bacteriológicos de urina por serviço de proveniência.....	64
Tabela 5 - Padrão de susceptibilidade aos antimicrobianos dos principais microrganismos isolados.....	68
Tabela 6 - Padrão de susceptibilidade aos antimicrobianos dos principais microrganismos isolados provenientes dos diferentes serviços.....	69

Lista de Símbolos e Abreviaturas

% - Percentagem

≥ - superior ou igual

μl – microlitro

BAAR - Bacilos álcool-ácido resistentes

CD4+ - Grupamento de diferenciação 4

CHPV/VC - Centro Hospitalar Póvoa de Varzim/Vila do Conde

Cl⁻ - Ião de cloro

Cled - Agar Cisteína, Lactose, Deficiente em electrólitos

cm – centímetro

CMI - Concentração Mínima Inibitória

DNA - Ácido desoxirribonucleico

ESCMID - Sociedade Europeia de Microbiologia Clínica de Doenças Infecciosas

EUCAST - Comissão Europeia de Susceptibilidade a Antimicrobianos

Factor EF-G - Factor de Alongamento G

g/L - grama/litro

GTPase - Enzima de hidrólise de GTP--GDP+Pi

H⁺ - Ião de hidrogénio

HBP - Hiperplasia benigna da próstata

HGT - Transferência Horizontal de Genes

HIV - Vírus de Imunodeficiência Humana

IDSA - Sociedade Americana de Doenças Infecciosas

IgA - Imunoglobulina A

ITU - Infecções do Trato Urinário

IU – Infecções Urinárias

K⁺ - Ião de potássio

LPS – Lipopolissacarídeo

MC – Membrana Celular

ml – mililitros

mRNA - Ácido ribonucleico mensageiro

Na⁺ - Ião de sódio

NCCLS - Comissão Nacional para Padrões de Laboratórios Clínicos

° - grau

°C - grau centígrado

PABA - Ácido Para-Amino Benzóico

PAS – p-amino-salicilato

PBP - Proteína de ligação à penicilina

pH – indicador ácido-base

RNA - Ácido ribonucleico

SGC - Gelose Sabourod Gentamicina Cloranfenicol

SVD - Sonda vesical de demora

tRNA – Ácido ribonucleico transfere

TSA - Teste de sensibilidade a antimicrobianos

UFC – Unidades formadoras de colónias

x- vezes

YST – carta de fungos (yeast)

I. Introdução

As infecções do trato urinário (ITU) constituem uma das infecções mais comuns na comunidade, perdendo apenas para as infecções do tracto respiratório, já no meio hospitalar estão entre as infecções nosocomiais mais frequentes em todo o mundo. Está presente principalmente em crianças, adultos jovens, mulheres sexualmente activas e idosos (Horner *et al.* 2006, Mendo *et al.* 2008)

As ITU consistem num conjunto de alterações patológicas devido à invasão e multiplicação de microrganismos nos tecidos do trato urinário, incluindo no sexo masculino, a próstata e o epidídimo ocasionando bacteriuria sintomática ou assintomática (Hasenack *et al.* 2004, Horner *et al.* 2006). O trato urinário acima da uretra é estéril em pessoas saudáveis, sendo a uretra normalmente colonizada com flora comensal muito variada (Thompson *et al.* 2003).

As causas das ITU são complexas e são influenciadas por factores biológicos e comportamentais do hospedeiro bem como pelas características infecciosas das bactérias infectantes do trato urinário (Kunin *et al.* 1997; Mobley *et al.* 2000).

A prevalência das infecções das vias urinárias varia com o género e a idade do paciente. Em recém-nascidos e lactentes estas infecções são mais comuns no género masculino, devido a uma maior incidência de malformações congénitas, especialmente na válvula da uretra posterior. A partir deste período, durante toda a infância e principalmente na fase escolar, o género feminino é mais susceptível a este tipo de infecção (Heilberg *et al.* 2003, Hasenach *et al.* 2004).

O domínio das ITU no género feminino permanece durante a idade adulta, com picos de maior incidência no início da actividade sexual ou relacionado com esta, durante a gestação e na menopausa, de modo que 40 % das mulheres apresentam pelo menos um episódio de ITU ao longo da vida (Hasenack *et al.* 2004). A maior susceptibilidade do género feminino às ITU deve-se ao facto da uretra ser mais curta e à maior proximidade do ânus com o vestíbulo vaginal e uretra. No homem, o maior comprimento uretral, maior fluxo urinário e o factor antibacteriano prostático são factores protectores (Horner *et al.* 2006).

A prevalência e a etiologia das ITU dependem de factores como: idade, género, a existência de patologias de base, tais como a diabetes ou por instrumentalização, especialmente cateterismo (Correia *et al.* 2007).

O trato urinário pode ser invadido por uma grande diversidade de microrganismos, tais como bactérias, vírus e fungos. A etiologia na grande maioria dos casos corresponde à infecção por bactérias Gram-negativas, sendo a *Escherichia coli* o microrganismo invasor mais comum (Pires *et al.* 2007).

O conhecimento epidemiológico das ITU e do padrão de sensibilidade/resistência dos agentes causais aumenta de importância diante da falha no tratamento, que na maioria das vezes é empírico, sendo que o teste de sensibilidade a antimicrobianos orienta a nova conduta terapêutica (Pires *et al.* 2007).

A resistência bacteriana tem aumentado em todo o mundo, por isso, efectuam-se importantes estudos para o conhecimento das taxas de resistência locais. Neste sentido, o laboratório clínico desempenha um papel crítico no contexto da resistência, sendo a fonte para estudos epidemiológicos, moleculares e de planeamento estratégico (Blatt e Miranda 2005).

Pretendemos com este estudo conhecer os agentes etiológicos mais comuns nas infecções urinárias dos doentes internados e em regime ambulatorio do Centro Hospitalar Póvoa de Varzim/Vila do Conde (CHPV/VC), assim como o padrão de susceptibilidade aos antimicrobianos apresentados por esses microrganismos e comparar esse padrão para o mesmo agente etiológico isolado em doentes internados, da urgência e em regime ambulatorio.

1.1. Fisiologia Renal

O sistema urinário (Figura 1) assegura a manutenção da homeostase geral através de processos de regulação de concentrações e volumes e eliminação de desperdícios metabólicos. É constituído pelos rins direito e esquerdo (protegidos pelas últimas costelas e também por uma camada de gordura), onde é formada a urina, destes partem os dois ureteres que ligam à bexiga, sendo esta posteriormente esvaziada para o exterior através da uretra (Guyton e Hall 1999, Douglas 2000)

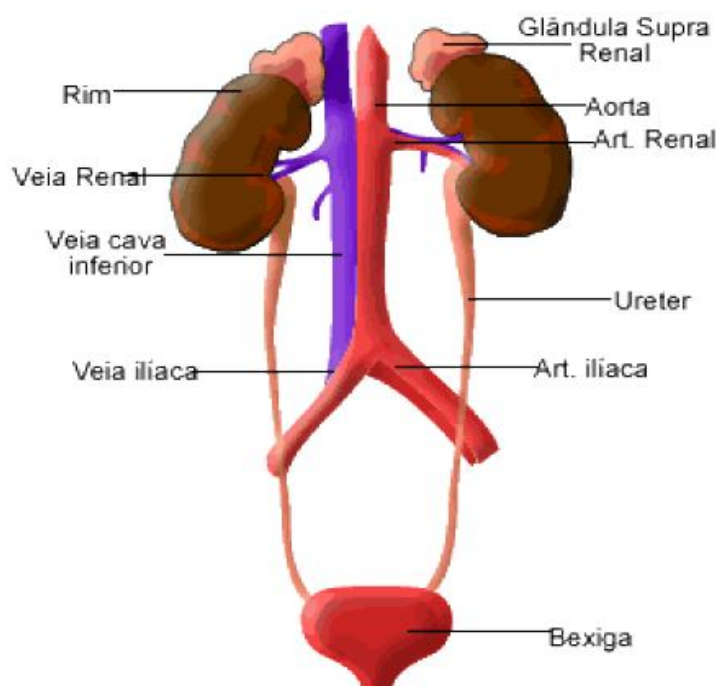


Figura 1 - Sistema Urinário.

Fonte: www.drgate.com.br/almanaque/atlas/excretor.htm. Acedida em 20-9-2010

Os rins são envolvidos por uma cápsula fibrosa que ao nível do hilo renal se deixa atravessar pela artéria renal, a veia renal e o ureter. O parênquima renal apresenta duas regiões bastante distintas: a região periférica, cortical ou córtex renal e a região central, medular ou medula renal (Souza e Elias 2006).

À semelhança do alvéolo pulmonar na fisiologia respiratória, o rim é constituído por unidades funcionais completas, chamadas nefrónios. O nefrónio representa a menor unidade do rim e cada um é capaz de filtrar e formar a urina independentemente dos demais. A função renal pode, portanto, ser compreendida estudando-se a função de um

único nefrónio. Existem aproximadamente 1.200.000 nefrónios em cada rim, que funcionam alternadamente, conforme as necessidades do organismo a cada momento (Souza e Elias 2006, Moraes e Colicigno 2007).

O nefrónio é uma estrutura tubular microscópica longa constituída por (Figura 2):

- Glomérulo - uma componente vascular: o sangue a ser filtrado penetra no glomérulo pela arteríola aferente e sai pela eferente;
- Cápsula de Bowman - uma componente tubular: constituído por um tubo proximal, ansa de Henle, tubo distal e tubo colector, sendo ao nível destas unidades que se vai dar todo o processo de formação de urina (Guyton e Hall 1999).

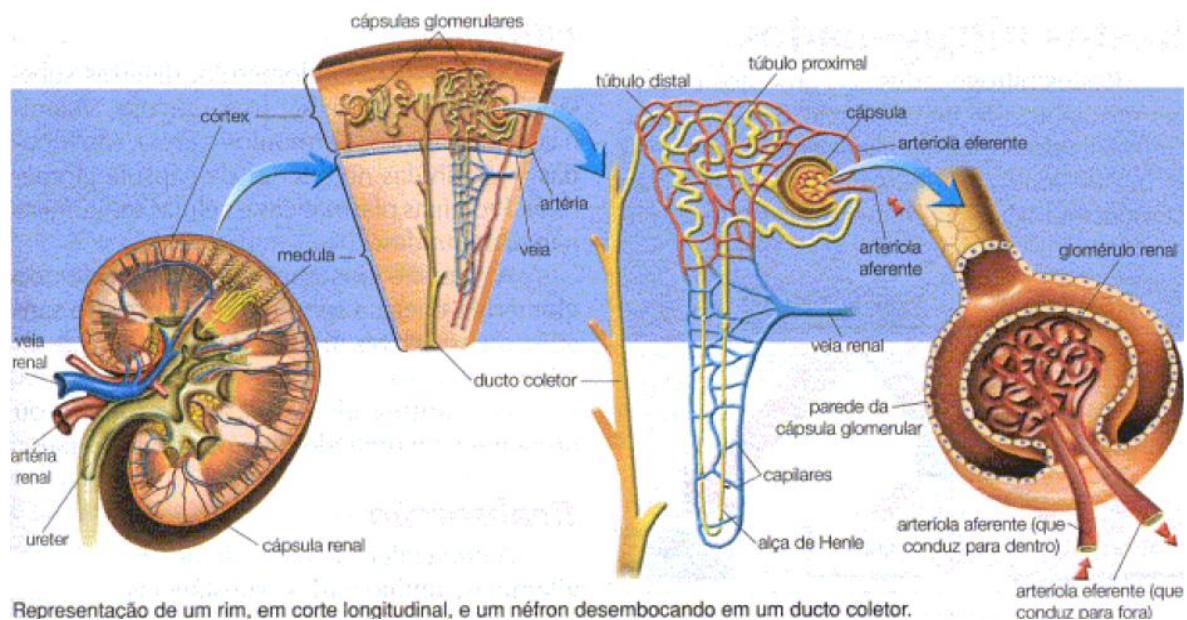


Figura 2 - Representação de um rim e um nefrónio.

Fonte: Cheida LE. Biologia Integrada. São Paulo.Ed.FTD.2002

Os rins desempenham duas funções primordiais no organismo (Souza e Elias 2006, Moraes e Colicigno 2007):

- Eliminação de produtos terminais do metabolismo orgânico, tais como ureia (metabolismo dos aminoácidos), creatinina (produtos da degradação da creatina muscular), ácido úrico (produtos da degradação dos ácidos nucleicos),

bilirrubina (produtos da degradação da hemoglobina), produtos da degradação de hormonas e substâncias tóxicas ingeridas ou produzidas no corpo;

- Controle das concentrações da água e da maioria dos constituintes dos líquidos do organismo, tais como sódio, potássio, cloro, bicarbonato e fosfatos, através de mecanismos complexos que incluem variações das pressões vasculares, variações dos volumes filtrados, alterações da osmolaridade e acção de hormonas.

Os principais mecanismos através dos quais os rins exercem as suas funções são (Souza e Elias 2006):

- **Filtração glomerular** - é o processo através do qual há passagem de moléculas e água dos capilares do glomérulo para a cápsula de Bowman. Apesar de grande parte das substâncias filtradas acabarem por ser reabsorvidas, esta filtração não deixa de ter uma baixa selectividade. Os fluidos filtrados têm que passar por três camadas, onde células do sangue e proteínas plasmáticas ficam retidas;
- **Reabsorção tubular**- as substâncias essenciais que foram filtradas retornam aos capilares peritubulares. Este é um processo altamente selectivo uma vez que os túbulos possuem uma elevada capacidade de reabsorção de substâncias necessárias ao corpo (Na^+ , glucose, aminoácidos, Cl^- , água), e uma baixa capacidade de reabsorção de substâncias não necessárias e por vezes prejudiciais ao corpo (a ureia é moderadamente absorvida:50% e a creatinina e fenol não são reabsorvidos);
- **Secreção tubular de diversas substâncias** - no tubo distal e no tubo colector pode ocorrer secreção activa de certas substâncias, tais como iões (K^+ , H^+), aniões e catiões orgânicos, a partir do plasma sanguíneo para o lúmen tubular, para formação da urina.

A composição da urina pode variar de um momento para o outro, reflectindo as necessidades do organismo para excretar diferentes substâncias. Existem vários mecanismos hormonais de auto-regulação e estímulos nervosos que visam colmatar todas as necessidades orgânicas e possibilitam que, de 180 litros filtrados diariamente apenas 1,5 litros sejam excretados sob forma de urina (Guyton e Hall 1999, Moraes e Colicigno 2007).

Quando a urina sai dos cálices renais e da pelve renal (extremidade superior do ureter que se encontra localizada no interior do rim) flui pelos ureteres e entra na bexiga urinária, onde é armazenada. Esta acção é causada pela acção da força gravítica e por contracções peristálticas nas células do músculo liso das paredes do ureter (Tortora e Grabowski 2003).

O colo da bexiga, que tem forma de funil, une-se à uretra. Nas mulheres é o final do trato urinário e ponto de saída da urina e nos homens a urina flui da uretra posterior até a anterior, que se estende pelo pénis (Tortora e Grabowski 2003).

As fibras musculares da bexiga próximas ao colo formam o esfíncter interno (não é um esfíncter verdadeiro, é formado por fibras musculares convergentes), este esfíncter não está sobre controlo voluntário. O seu tónus evita o esvaziamento da bexiga até que estímulos apropriados activem a micção (Tortora e Grabowski 2003).

O Reflexo de Micção refere-se ao processo que leva à eliminação da urina. Assim, quando o volume desta aumenta, receptores de volume na bexiga promovem o envio de potenciais de acção por neurónios aferentes até à espinal medula, que por sua vez enviam potenciais de acção eferentes que são conduzidos à bexiga através das fibras parassimpáticas dos nervos pélvicos. Os potenciais de acção parassimpáticos vão provocar a contracção da bexiga e o consequente relaxamento do esfíncter interno. O processo de micção é também controlado voluntariamente, possibilitando a abertura do esfíncter externo e posterior saída da urina (Tortora e Grabowski 2003).

O bom funcionamento do sistema urinário é de importância primordial para a manutenção dos processos de excreção e da homeostase do corpo humano. Quando o sistema urinário não executa com precisão a sua função pode estar comprometido por algum tipo de infecção, doença ou lesão (Tortora e Grabowski 2003).

1.2. Epidemiologia

Segundo Pires *et al.* (2007) a infecção do trato urinário é uma das infecções mais comuns na clínica médica, figurando como a segunda infecção mais comum no ser humano. Embora predomine entre as mulheres, é também frequente em homens nas faixas etárias avançadas da vida.

A elevada frequência de contaminação de pacientes da mesma unidade pelo mesmo microrganismo demonstra a importância das mãos como fonte de contaminação, responsável também pelas infecções cruzadas e pelos surtos de ITU, revelando a necessidade de uma boa higienização no atendimento a um paciente (Souza *et al.* 2003, Lucchetti *et al.* 2005).

O uso de sonda vesical é uma condição que predispõe à bacteriúria geralmente assintomática, mas que pode tornar-se sintomática, estando associado ao aumento da incidência de ITU (Hinrichsen *et al.* 2009).

O risco de adquirir uma infecção do trato urinário relacionada com uso de sonda vesical (algália) depende principalmente do método e da duração da algaliação, além da qualidade da sonda e da susceptibilidade do paciente. As taxas de infecção variam em torno de 8% após uma única algaliação por breve período e aumentam de 5% a 8% a cada dia de uso. Estudos demonstraram ainda que aproximadamente 10 a 20% dos pacientes com sonda vesical mantidos em drenagem fechada podem apresentar ITU (Hinrichsen *et al.* 2009), e que aproximadamente 3% dos pacientes irão desenvolver bacteriemia, o que poderá representar uma complicação séria (Stamm *et al.* 2006).

Como consequência do manuseio do trato urinário observa-se uma elevada incidência de ITU, correspondendo a cerca de 40% de todas as infecções nosocomiais. Destas, 70 a 80% estão directamente relacionadas com a algaliação e 5 a 10% aparecem após cistoscopias ou procedimentos cirúrgicos com manuseio do trato urinário (Tambyah *et al.* 1999, Pina *et al.* 2004, Souza *et al.* 2007).

A infecção do trato urinário relacionada com o uso de sonda vesical está associada ao aumento da mortalidade dos pacientes hospitalizados, e nos pacientes que sofreram

intervenção cirúrgica pode levar a um aumento do tempo de internamento e por consequência dos custos hospitalares (Knobel *et al.* 2006).

Segundo estudos internacionais, a proporção de ITU nosocomiais em doentes com lesão medular é elevada, chegando aos 50%. As ITU são causa frequente de bacteriemia, litíase, pielonefrite e insuficiência renal (Andrade *et al.* 2009)

Nos recém-nascidos até aos três meses de idade a incidência de ITU é maior no género masculino, devido a um maior número de malformações congénitas tais como má-formação da uretra e da válvula da uretra posterior. A circuncisão dos meninos e a amamentação com leite materno diminui a probabilidade de infecção (Brandino *et al.* 2007).

A contaminação no género masculino é inferior devido ao comprimento uretral, ao maior fluxo urinário e também devido à secreção próstática de factores antibacterianos que protegem de algumas invasões patogénicas. Quando os homens desenvolvem ITU, elas estão normalmente associadas a anomalias anatómicas ou funcionais, doença de próstata ou instrumentalização do trato urinário (Lopes e Tavares 2005, Brandino *et al.* 2007).

Estão ainda descritos na literatura grupos de maior risco para o desenvolvimento de infecções do tracto urinário. Entre eles contam-se os imunodeprimidos (doentes com HIV) as grávidas e os homossexuais masculinos. As taxas de ITU são superiores nos homossexuais masculinos, estando relacionadas com a prática mais frequente de sexo anal não protegido e também nos indivíduos com prepúcio intacto. Nos indivíduos com o vírus HIV, esta infecção por si só é um factor de risco para ITU, aumentando em relação directa com a queda dos níveis dos linfócitos CD4+ (Lopes e Tavares 2005).

Relativamente à população de grávidas a prevalência de bacteriúria assintomática é de aproximadamente 10% na gravidez, podendo ser observada desde o início da gestação até ao 3º trimestre, e 25 a 57% desta bacteriúria não tratada pode evoluir para infecção sintomática, inclusive pielonefrite, devido ao facto da dilatação fisiológica do ureter e pelve renal facilitar o refluxo. Há também risco de necrose papilar. A incidência de

bacteriúria também aumenta em relação ao número prévio de gestações (Heilberg e Schor 2003).

A maioria das infecções sintomáticas agudas é incomum em homens com menos de 50 anos. Já as assintomáticas são mais comuns em idosos, apresentando taxas de prevalência de 40 a 50 % (Coutinho *et al.* 2005).

Tabela 1 - Incidência de ITU por idade, género e factores de risco associados. Adaptado da Revista Portuguesa Clínica Geral 2005 – Patologia Urológica

INCIDENCIA DE ITU POR IDADE E SEXO E FACTORES DE RISCO ASSOCIADOS			
Idade	Feminino	Masculino	Factores de risco
<1	0.7%	2.7%	Anomalias congénitas anatómicas
1-5	4.5%	0.5%	Anomalias congénitas anatómicas
6-15	4.5%	0.5%	Anomalias congénitas funcionais
16-35	20%	0.5%	Coito, diafragmas
36-65	35%	20%	Cirurgia, Cateterismo, Hiperplasia Benigna da Próstata (HBP)
>65	40%	35%	Incontinência, HBP, cateterismo,

1.3. Patogenia

Na grande maioria das vezes as ITU são de origem bacteriana e podem ser adquiridas de várias formas:

- **Por via Ascendente:** as bactérias encontram-se ao nível da vulva e da vagina, sendo geralmente de origem rectal/intestinal, conseguindo migrar ao longo da uretra para a bexiga, que é um receptáculo húmido e quente e que favorece a sua multiplicação, podendo então atingir os rins. Ocasionalmente as bactérias que infectam os rins podem atingir a corrente sanguínea e causar sépsis (Mims *et al.*, 2004, Grabe *et al.* 2010).
- **Por via Directa:** está relacionada com qualquer instrumentação genito-urinária, tal como cateterização uretral, punção renal ou cirurgia endoscópica. Acredita-se que as bactérias migram dentro do espaço entre a uretra e o cateter, e isso levará ao desenvolvimento de bacteriúria em quase todos os pacientes (Grabe *et al.* 2010).
- **Por via Hematogénea:** ocorre devido à intensa vascularização do rim podendo o mesmo ser comprometido no caso de infecção sistémica, no entanto, é uma via pouco comum de infecção. Há microrganismos que utilizam esta via alternativa de causa de ITU utilizando um foco séptico pré-existente em alguma parte do organismo. É o caso de alguns microrganismos tais como: *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Histoplasma spp.*, e *Cândida spp.*; sendo também a principal causa das ITU em recém-nascidos (Grabe *et al.* 2010).
Em pacientes com sépsis e/ou endocardites é comum que se estabeleçam por esta via abscessos renais.
- **Por Via Linfática:** é rara e há controvérsias entre os estudiosos acerca da sua existência, embora haja possibilidade dos microrganismos atingirem o rim através de veias linfáticas que conectam o rim/intestino e o trato urinário superior/inferior (Grabe *et al.* 2010).

1.4. Etiologia

A etiologia das ITU apresenta variações quanto ao género, idade, estado geral do paciente, uso prévio de antimicrobianos e se foi adquirida em meio hospitalar ou comunitário (Yoshida *et al.* 2006, Correia *et al.* 2007).

Os agentes etiológicos mais frequentemente envolvidos em ITU adquiridas na comunidade são: *Escherichia coli*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Proteus spp*, *Klebsiella spp* e *Enterococcus faecalis*. A *E. coli* é responsável por 70% a 85% das infecções bacterianas agudas não complicadas do trato urinário adquiridas na comunidade, e por 50 a 60% das adquiridas por pacientes idosos admitidos em instituições (Yoshida *et al.* 2006, Silva *et al.* 2008). No entanto, quando a ITU é adquirida no hospital em pacientes internados, os agentes etiológicos são mais diversificados, predominando Enterobactériaceae, com diminuição na frequência de *E. coli* (embora esta ainda permaneça habitualmente como causa principal), e um aumento na frequência do *Proteus spp*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *Enterococcus faecalis* e de fungos, com destaque para *Cândida spp* (Lopes e Tavares, 2005).

O género *Candida* pode estar implicado em ITU causadas por fungos. A *Cândida albicans* é o fungo mais frequentemente encontrado nos exames bacteriológicos de urina, principalmente em pacientes diabéticos não tratados ou em indivíduos imunodeprimidos que estão predispostos à invasão, tanto sistémica como do trato urinário (Souto e Dias 2003).

O *Staphylococcus saprophyticus* pode ser responsável por 10 a 20% dos casos de ITU em mulheres jovens sexualmente activas, sendo descrito como a segunda causa mais frequente de ITU nessas pacientes, enquanto outras bactérias Gram-positivas, tais como *Streptococcus* dos grupos B e D, são relativamente raras (Sato *et al.* 2005).

A infecção urinária no homem é em geral considerada complicada pois resulta de uma anomalia funcional ou é secundária à instrumentalização do trato genito-urinário. A *Escherichia coli* é responsável por 40-50 % dos casos de ITU no homem (Pompeo *et al.* 2004).

1.4.1. Agentes Infecciosos mais frequentemente envolvidos nas ITU

➤ Bacilos Gram-negativos

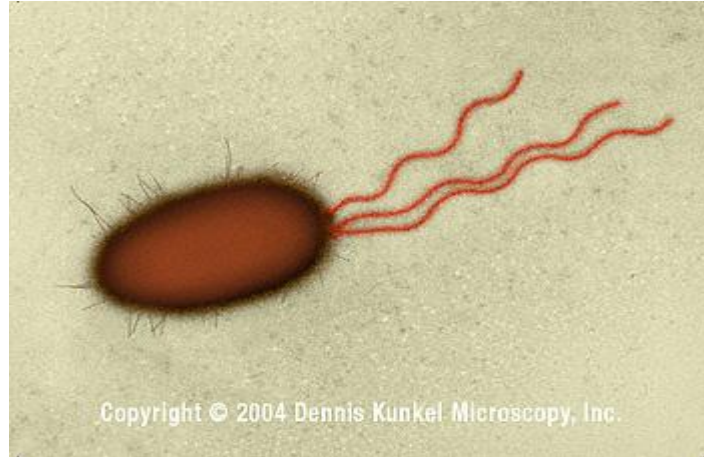


Figura 3 – *Escherichia coli*

Fonte: <http://www.denniskunkel.com>. Acedido em 3-1-2011

A *Escherichia coli*, (Figura 3), é o agente mais frequente das ITU ascendentes. Existe um grande número de serotipos desta bactéria, embora somente alguns sejam patogénicos para as vias urinárias (os antígenos O1, O2, O4, O6, O7, O75 e O150). Os antígenos da *E. coli* são encontrados em mais de 80% das estirpes e são responsáveis por pielonefrites (Frédéric *et al.* 1999).

O *Proteus mirabilis* está associado a cálculos renais pelo facto de possuir uma potente urease que transforma a ureia em amónia, tornando a urina alcalina.

O *Enterobacter spp*, *Serratia spp* e *Klebsiella spp* são também algumas das bactérias frequentemente encontradas em ITU adquiridas em meio hospitalar devido à sua resistência aos antibióticos. *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus mirabilis* pertencem à flora comensal normal mas também causam infecções oportunistas (Manning *et al.* 2005).

Todas estas bactérias pertencem à família Enterobacteriaceae. São classificados como bacilos Gram-negativos, não formadores de esporos, possuem fimbrias, movem-se através de flagelos peritricos e fermentam a glicose produzindo ácido a partir dessa reacção. São bactérias oxidase negativa (reacção com o reagente das oxidases ou tetrametil-parafenilendiamina) e catalase positiva. Reduzem também os nitratos a nitritos São mesófilos, habitando o corpo humano principalmente a nível da flora intestinal. Possuem lipopolissacarídeo (LPS) na parede, que é termo-estável e constitui

o principal antígeno dessa família. As enterobactérias podem ser classificadas serologicamente de acordo com os componentes do seu LPS: polissacarídeo somático O, antígeno capsular K e proteína flagelar H (Manning *et al.* 2005).



Figura 4 - *Pseudomonas aeruginosa*.

Fonte: <http://www.denniskunkel.com>. Acedido em 3-1-2011

A *Pseudomonas aeruginosa* (Figura 4), pode ser encontrada em diversos ambientes, principalmente no solo e água e é também frequentemente encontrada em infecções hospitalares, sendo capaz de aderir a diversos materiais, contaminando cateteres, ventiladores, próteses e lentes de contacto. Devido à alta resistência que apresenta a antibióticos e ao grande arsenal de factores de virulência desta bactéria, as infecções por ela causadas são de difícil controlo. São classificadas como bacilos Gram-negativos, aeróbios estritos, móveis graças a uma ciliatura polar, reduzem os nitratos e são oxidase positiva (Mims *et al.* 2004, Madigan *et al.* 2008).

➤ **Cocos Gram-positivos**

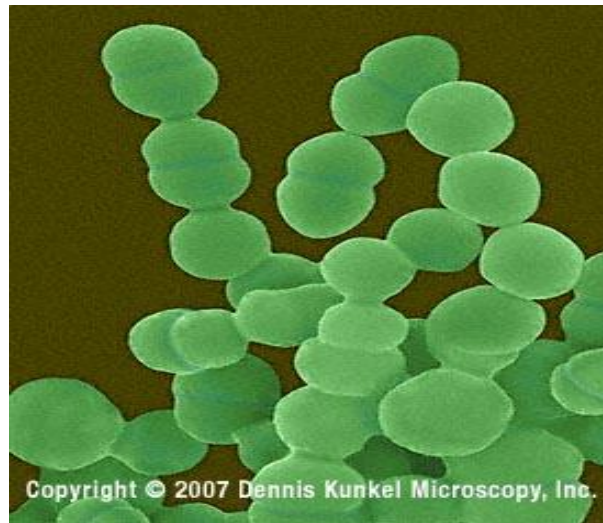


Figura 5 – *Staphylococcus epidermidis*

Fonte: <http://www.denniskunkel.com>. Acedido em 3-1-2011

Os *Staphylococcus epidermidis* (Figura 5) estão associados a ITU em pacientes hospitalizados, onde a sua resistência a múltiplos antibióticos pode causar dificuldades no tratamento. O *Staphylococcus saprophyticus* causa maior número de ITU em mulheres jovens sexualmente activas. Estes microrganismos pertencem à família *Micrococcaceae* e ao género *Staphylococcus*. São cocos Gram-positivos, imóveis, anaeróbios facultativos, catalase positiva e geralmente agrupados em cacho (Mims *et al.* 2004. Madigan *et al.* 2008).



Figura 6 – *Enterococcus faecalis*

Fonte: <http://www.denniskunkel.com>. Acedido em 3-1-2011

Os Enterococcus (Figura 6) são estreptococos de origem fecal pertencendo ao grupo D de Lancefield. São cocos Gram-positivo, comensais do aparelho gastro-intestinal. São bastante resistentes à bÍlis e a elevadas concentrações de sal. Possuem gelatinase, que hidrolisa a gelatina, o colagénio e a hemoglobina, o que lhes permite invadir o epitélio e a corrente sanguínea. Estão também associados a ITU em pacientes hospitalizados, onde a resistência que apresentam a múltiplos antibióticos pode causar dificuldades de tratamento (Mims *et al.* 2004, Madigan *et al.* 2008).

1.4.2. Microflora comensal do trato urinário

Numa pessoa saudável o trato urinário, assim como a urina, são estéreis. No entanto, pode haver contaminação no acto de micção através da uretra, sendo a urina um bom meio de cultivo (Anglada 1997).

A uretra distal mantém uma microflora comensal muito variada, consistente em diversas espécies de estafilococos coagulase-negativa (excluindo *Staphylococcus saprophyticus*), *Streptococcus* não hemolíticos e β hemolíticos, *Corynebacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Neisseria spp.* não patogénicas, cocos e bacilos Gram-positivos anaeróbios, bacilos Gram-negativos anaeróbios, *Mycoplasma spp.* e espécies comensais de *Mycobacterium spp.* Ocasionalmente podem encontrar-se outros microorganismos, como *Staphylococcus aureus*, leveduras, *Acinetobacter spp* ou *Gardnerella vaginalis* (Anglada 1997).

1.5. Classificação das ITU

As ITU podem ser classificadas em função das condições funcionais, anatómicas e evolutivas. A classificação da ITU é de extrema importância, pois vai permitir identificar os pacientes de risco, diagnosticar as infecções de maneira precisa e eficiente, avaliar factores de risco, de forma a minimiza-los e realizar tratamento precoce, eficiente e com menores custos (terapia antibiótica e duração de tratamento adequada) (Perez *et al.* 2003, Grabe *et al.* 2010).

1.5.1. Funcionais – presença de factores predisponentes ou agravantes de ITU.

São classificadas em:

- **ITU não complicada:** ocorre principalmente em mulheres jovens sexualmente activas, sem anormalias anatómicas ou funcionais do aparelho genito-urinário (Heilberg e Schor 2003).
- **ITU complicada:** está associada a condições que aumentam o risco para ITU ou para falência do tratamento. Estas infecções estão normalmente associadas a alterações anatómicas e/ou funcionais do trato urinário ou doenças que interferem com os mecanismos de defesa do paciente.

As alterações podem ser de origem:

- Obstrutiva - litíase urinária, tumores do trato urinário, hiperplasia prostática benigna, estenose de ureter ou uretra, obstrução de junção uretero-piélica ou uretero-vesical, anomalia congénita, divertículo vesical, cisto renal;
- Corpos estranhos - cateter e sonda;
- Metabólica e outras doenças - diabetes, insuficiência renal, transplante renal, síndrome de imunodeficiência adquirida (Bruschini *et al.* 2004).

1.5.2. Anatómicas – as infecções agudas do trato urinário podem ser subdivididas em duas categorias anatómicas (Esmerino *et al.* 2003, Coutinho *et al.* 2005):

- ITU baixa: quando envolve a bexiga: cistite, a uretra: uretrite. No género masculino quando atinge a próstata: prostatite, e o epidídimo: epididimite.
- ITU alta: quando afecta a pélvis e o parênquima renal – pielonefrite e abscessos renais

1.5.3. Evolutivas

- **ITU isolada**: quando ocorre a primeira ITU ou a que ocorre num período superior a seis meses após a última infecção.
- **ITU não resolvido**: quando não se resolve após a terapia. Está normalmente associada à resistência ao antimicrobiano utilizado.
- **ITU recorrente**: quando se instala poucas semanas após sucesso no tratamento e com exame comprovativo negativo. A recorrência pode ser devida a reinfeção (novo episódio de infecção pelo mesmo ou outro microorganismo oriundo dos reservatórios rectal e vaginal), ou recidiva (presença do mesmo microorganismo que não foi efectivamente eliminado) e instala-se até duas semanas após o final do tratamento (Palma e Dambos 2002).

1.6. Manifestações clínicas

As ITU do ponto de vista clínico podem ser classificadas em:

1.6.1. Altas ou Infecções do Trato Urinário Superior – quando envolvem o parênquima renal (pielonefrite), ureteres (ureterites) ou causam abscessos renais.

1.6.1.1. Pielonefrite aguda - segundo D'Ippolito *et al.* (2005) a pielonefrite aguda é a mais frequente causa de infecção bacteriana renal. É uma infecção grave que atinge o parênquima, cálices e pelve renal.

Afecta mais frequentemente os indivíduos do género feminino e os doentes que estão relativamente imunodeprimidos, como diabéticos e idosos. Os agentes patogénicos são sobretudo as bactérias aeróbias Gram-negativas, como a *Escherichiae coli*, a *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Serratia spp.*, *Citrobacter spp.* e *Enterobacter spp.* São também comuns espécies Gram-positivas, como o *Enterococcus faecalis* e o *Staphylococcus aureus*. Na maioria das vezes a porta de entrada é a via ascendente, a partir do tracto urinário inferior. Outras vias menos frequentes, são as vias hematogénea, a linfática ou por extensão directa (Costa e Príncipe 2005, Stone *et al.* 2005).

1.6.1.2. Pielonefrite crónica – tem múltiplas etiologias, não sendo necessariamente de origem infecciosa. É uma doença inflamatória crónica que afecta o parênquima renal e ocasiona deterioração renal progressiva. Caracteriza-se por uma infecção persistente, quase sempre associada a uma anomalia estrutural do tracto urinário, como a presença de litíase, dilatação crónica ou antecedentes cirúrgicos. A apresentação clínica é marcada por períodos relativamente assintomáticos, em que a única alteração pode ser uma insuficiência renal crónica, intercalados por episódios de infecção aguda (Costa e Príncipe 2005).

1.6.1.3. Abscessos renais – anatomicamente classificam-se como corticais e cortico-medulares. Os primeiros devem-se a uma disseminação hematogénea e a maioria são causados pelo *Staphylococcus aureus*. Os cortico-medulares estão normalmente associados a anomalias do aparelho urinário, tais como refluxo ou obstrução e estão associados a bacilos Gram-negativos. Estes abscessos ainda

ocorrem hoje em dia, geralmente como complicação de infecções cutâneas ou dentárias negligenciadas. A maior parte dos casos decorre de quadros pielonefríticos. É importante ter em conta que um resultado normal na análise da urina não exclui o diagnóstico de abscesso renal (Costa e Príncipe 2005).

1.6.2. Baixas ou Infecções do Trato Urinario Inferior – envolvem a bexiga (cistite) a uretra (uretrite), e nos homens, a próstata (prostatite) e o epidídimo (epididimite).

1.6.2.1. Cistite – a ascensão de microrganismos a partir da uretra até à bexiga, geralmente bactérias, é responsável pelo processo inflamatório ou infeccioso. (Palma e Dambos 2002).

As diferenças anatómicas entre a uretra feminina, mais curta, e a masculina, muito mais longa, justificam o facto de a cistite ser mais frequente entre as mulheres do que entre os homens. Para além disso, a localização do meato urinário na mulher, numa zona repleta de microrganismos, muito próxima do ânus, contribui em grande parte para este facto (Figura 7). A ITU pode ser favorecida igualmente por hábitos higiénicos inadequados, sobretudo a limpeza de trás para a frente após as evacuações, já que esta acção arrasta os microrganismos provenientes do intestino para a região (Palma e Dambos 2002, Costa e Príncipe 2005).

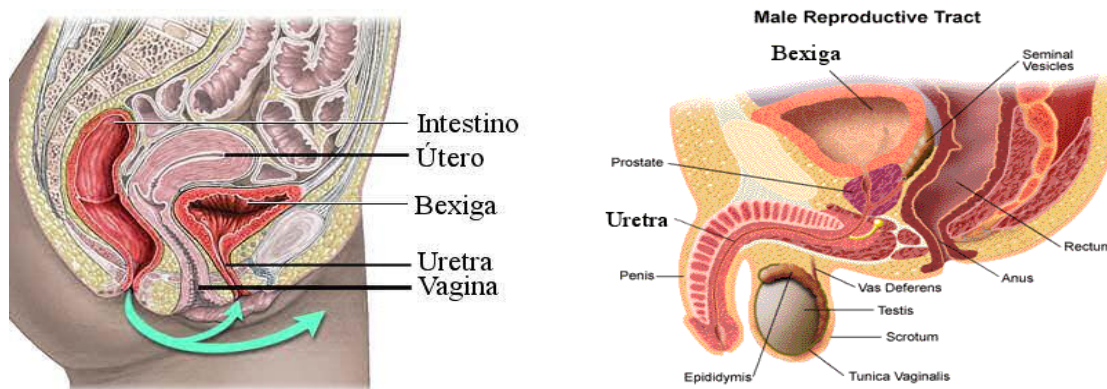


Figura 7 - Anatomia feminina e masculina do aparelho urinário

Fonte: http://4.bp.blogspot.com/_pMxMXFn7L-4/SNWLWiw. Acedida em 5-10-2010

Por outro lado, qualquer problema que dificulte o normal esvaziamento da bexiga, através das micções, favorece o aparecimento de cistite. A cistite é uma complicação

comum de doenças como a bexiga neurogénica, os cálculos vesicais, os tumores da bexiga e as estenoses da uretra (Palma e Dambos 2002).

Nas crianças, o problema é muitas vezes provocado pela existência de uma alteração anatómica nas vias urinárias, podendo igualmente ser provocado por um defeito no orifício de saída dos ureteres na bexiga, que origina um refluxo da urina até estes canais quando a bexiga se contrai, o que impede o seu eficaz esvaziamento (Lizama *et al.* 2005)

Nos homens a cistite é muito pouco comum, pode ser provocado por outra causa ao nível da próstata que origine a compressão da uretra, o que dificulta o esvaziamento da bexiga (Vítor *et al.* 2005).

1.6.2.1.1. Cistite hemorrágica aguda: é frequentemente causada por *E. coli*. Também tem sido atribuída a adenovirus tipos 1 e 2. A cistite por adenovirus é mais frequente em homens, durando a hematúria cerca de quatro dias (Denis 2006).

1.6.2.1.2. Cistite eosinofílica: é uma forma rara de cistite, de origem obscura, ocasionalmente encontrada em crianças. A sintomatologia usual é aquela da cistite com hematúria, dilatação ureteral com hidronefrose ocasional e defeitos de preenchimento na bexiga provocados por massas que consistem, histologicamente, em infiltrados inflamatórios com eosinófilos. Crianças com cistite eosinofílica podem ter sido expostas a um alergeneo. Frequentemente faz-se a biopsia da bexiga para exclusão de processo neoplásico. O tratamento inclui, geralmente, anti-histamínicos e agentes anti-inflamatórios não esteroides, porém, em alguns casos, requer a instilação intravesical de dimetil sulfóxido (Denis 2006)

1.6.2.1.3. Cistite intersticial: é caracterizada por sintomas miccionais irritativos, tais como urgência para urinar, polaquiúria, disúria, dor pélvica e da bexiga, aliviadas pela micção, na presença de urocultura negativa. É idiopática e as meninas adolescentes apresentam maior probabilidade de a apresentar. O diagnóstico é feito pela observação cistoscópica de úlceras na mucosa com distensão vesical. O tratamento inclui hidrodistensão vesical e ablação das áreas ulceradas por laser (Ralpf e Magnus 2002, Denis 2006).

1.6.2.2. Uretrite – quando envolve a uretra. No homem a uretrite adquire-se por transmissão sexual e manifesta-se por disúria. Na mulher é clinicamente

indistinguível da cistite e não é necessário fazer diagnóstico diferencial para se realizar o tratamento.

Pacientes com infecções do trato genital podem ter sintomas semelhantes aqueles de uma ITU baixa. Uretrite por *Chlamydia spp.*, *Neisseria gonorrhoeae* e vírus *Herpes simplex* tipo 1 e 2 devem ser descartadas, embora estes também possam infectar a uretra (Costa e Príncipe 2005).

1.6.2.3. Prostatite – acredita-se que o refluxo intra-prostático de urina infectada esteja na origem da prostatite bacteriana. A prostatite é, histologicamente, um aumento do número de células inflamatórias no parênquima prostático. Os indivíduos mais susceptíveis são aqueles previamente submetidos a instrumentalização uretral (cateterização uretral, algaliados crónicos, acamados e doentes submetidos a cirurgia trans-uretral), indivíduos com diabetes, fimose, ITU ou imunodeprimidos (Vítor *et al.* 2005).

É o diagnóstico urológico mais comum nos homens. A sua etiologia é muito parecida com a das infecções urinárias. Os bacilos Gram-negativos são os patogénicos mais comuns e a *Escherichia coli* está presente em 65 a 80% das infecções. As bactérias Gram-positivas, nomeadamente o *Enterococcus spp.*, podem contribuir com 5 a 10% das infecções. Existem outros agentes também responsáveis por alguns casos como a *Neisseria gonorrhoeae*, *Corinebacterium spp.*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureoplasma urealythicum* e a *Trichomonas spp.*. Agentes menos comuns como os anaeróbios, fungos (*Aspergillus spp.*, *Cândida spp.*) ou vírus ocorrem habitualmente em indivíduos imunodeprimidos (Camargo *et al.* 2001, Vítor *et al.* 2005).

1.6.2.4. Epididimite - clinicamente o epidídimo está aumentado, o escroto está inchado, apresenta dor, piúria e febre. Geralmente está relacionada com ITU, que provavelmente se disseminam para o epidídimo tanto através do vaso deferente como dos vasos linfáticos do cordão espermático. Os microrganismos mais frequentemente envolvidos são os Gram-negativos, causadores de ITU baixa, e os mesmos causadores de doenças sexualmente transmissíveis, como a *Neisseria gonorrhoeae* ou *Chlamydia trachomatis* (Gonzalez *et al.* 2005). A

barreira infravesical e as malformações urogenitais são factores de risco para este tipo de infecções (Grabe *et al.* 2010)

1.6.3. Bacteriúria assintomática - presença de bacteriúria no trato urinário na ausência de sintomas. Para considerá-la significativa e diferenciá-la de contaminação são necessárias pelo menos duas uroculturas, com intervalo de 24 horas, em que o mesmo germe foi isolado e com uma contagem de 100.000 unidades formadoras de colónias por mililitro de urina (10^5 UFC/ml) ou próximas a este valor (Grabe *et al.* 2010).

Trata-se de uma situação clínica relativamente comum entre mulheres saudáveis, assim como também entre idosos. Habitualmente a terapia antimicrobiana não é recomendada nestes casos. Porém, a presença de factores de risco exige que a bacteriúria assintomática seja devidamente tratada. Entre os factores de risco incluem-se a cirurgia e a instrumentalização urológica, diabetes, pacientes pediátricos e gravidez (Lenz *et al.* 2006).

1.6.4. Síndrome uretral agudo - os sintomas de disúria e maior frequência urinária são exuberantes, mas não se acompanham de urocultura positiva e sim por sedimento urinário normal ou com leucocitúria (Heilberg e Schor 2003).

Por razões de ordem clínica, as infecções do tracto urinário e as infecções do tracto genital masculino são classificadas em entidades definidas pelos sintomas clínicos predominantes:

- ITU inferior não complicada (cistite);
- Pielonefrite não complicada;
- ITU complicada, com ou sem pielonefrite;
- Urosépsis;
- Uretrite;
- Genital masculino: prostatite, epididimite e orquite.

Modificado de acordo com as directorias da Infectious Diseases Society of America (IDSA) e da Sociedade Europeia de Microbiologia Clínica de Doenças Infecciosas (ESCMID) (Grabe *et al.* 2010):

1.7. Factores de virulência

Em relação à virulência dos microrganismos, podemos observar factores importantes no seu mecanismo agressor. Os microrganismos caracterizam-se pela presença ou não das seguintes estruturas e mecanismos de virulência (Frédéric *et al.* 1999, Neto 2003, Heilberg e Schor 2003, Carvalho *et al.* 2004 Tiba *et al.* 2009):

- **Fímbrias ou adesinas** - fimbria tipos 1, fimbria P, fimbria S, adesinas Alfa promovem a colonização e formação de um biofilme bacteriano, que confere importantes vantagens aos microrganismos, como resistência à desidratação, oxidação e maior tolerância a detergentes e antibióticos. São responsáveis pela adesão da bactéria ao epitélio vesical, dificultando a sua remoção mecânica através do acto de urinar e facilitando a transmissão de informação genética a outras bactérias via ADN dos plasmídeos;
- **Antigénio capsular "K"** - confere resistência à fagocitose e está associado à capacidade de causar pielonefrite;
- **Endotoxinas bacterianas** - a produção de endotoxinas bacterianas favorece a ascensão bacteriana, paralisando a musculatura lisa ureteral e bloqueando o seu peristaltismo;
- **Flagelo ou antigénio "H"** - responsável pela motilidade e quimiotaxia da bactéria;
- **Lipopolissacarídeos ou antigénio "O"** - estão presentes na membrana externa da bactéria Gram-negativa. São determinantes antigénicos de anticorpos específicos sendo, portanto, úteis na tipagem serológica (150 antigénios "O" definidos) e na diferenciação entre reincidência e reinfecção. A parte lipídica produz uma toxina responsável pelas reacções inflamatórias e imunitárias;
- **Hemolisina** - proteína citotóxica responsável pela lise de glóbulos vermelhos. Em estirpes de uropatógenicas estão sob controlo genético e os genes encontram-se quer nos cromossomas quer nos plasmídeos. Algumas desempenham um papel patogénico importante, como as estreptolisinas.
- **Aerobactina** - nome dado ao sistema de captação de ferro usado por membros da família Enterobacteriaceae para se suprirem desse elemento. O ferro é importante no crescimento e divisão bacteriana. A *E. coli* utiliza o ferro para o

transporte de oxigénio, síntese de ADN, transporte de electrões e metabolismo de peróxidos.

1.8. Defesas do hospedeiro

Adequação dos mecanismos de defesa do hospedeiro frente a infecções urinárias (Neto 1999, Newton 2004, Carvalho 2004, Brandino *et al.* 2007)

- **pH:** geralmente a urina tem pH ácido, o que ajuda a prevenir as infecções. A alteração do pH vaginal pode favorecer a migração de bactérias através da uretra. Pode ocorrer quando há alteração da flora pelo uso de antibióticos, pelo hipoestrogenismo que habitualmente ocorre na menopausa e na gravidez.
- **Composição química da urina:** A presença de altas concentrações de ureia e ácidos orgânicos (osmolaridade), bem como o pH ácido da urina dificultam o crescimento bacteriano.
- **Mecanismo de micção:** O mecanismo da micção, através do turbilhamento (flush) e pressão da urina exercida na parede vesical, tem a capacidade de reduzir o número de bactérias, promovendo uma “lavagem” das paredes uretral e vesical.
- **Anticorpos que impedem a aderência bacteriana:** Os anticorpos IgA que se encontram nos fluidos uretral e vesical têm a capacidade de bloquear os receptores onde irão aderir as fimbrias das bactérias, impedindo a sua adesão.
- **Glicosaminoglicanos:** Os glicosaminoglicanos são substâncias mucóides secretadas pelo epitélio vesical que recobrem também os receptores celulares das fimbrias bacterianas, dificultando a sua adesão.

1.9. Factores predisponentes do hospedeiro que facilitam a patogenia da ITU

Paralelamente à virulência e mecanismos de defesas, existem factores que poderão facilitar a instalação das infecções do trato urinário. Estes factores são (Duarte *et al.* 2002, Heilberg e Schor 2003, Newton 2004, Brandino *et al.* 2007):

- **Obstrução do trato urinário:** a estase urinária leva a condições propícias para a proliferação bacteriana e a própria distensão vesical reduz a capacidade bactericida da mucosa;
- **Refluxo vesico-ureteral:** a inserção lateral do ureter na bexiga, sem constrição adequada durante a contracção do detrusor (musculo liso da parede da bexiga), permite o refluxo de urina durante a micção e permanência de um volume residual, propício à proliferação de bactérias;
- **Cateterização urinária:** a sonda vesical predispõe à bacteriúria significativa (geralmente assintomática) e o risco de bacteriúria por Gram-negativos. A leucocitúria não tem uma boa correlação com presença de ITU em pacientes com sonda vesical. Além de crescerem em suspensão, algumas bactérias produzem uma matriz de polissacárideos ou "*biofilme*", que as envolve e protege das defesas do hospedeiro, conferindo resistência aos antimicrobianos utilizados. Adicionalmente, a presença de germes neste biofilme cria um ambiente favorável à formação de incrustações na superfície interna do cateter, levando à sua obstrução;
- **Gravidez:** ITU durante a gravidez está associada a um maior índice de prematuridade, baixo peso e mortalidade perinatal, além de maior morbidade materna.

As alterações mecânicas e fisiológicas da gravidez que contribuem para ITU incluem:

- dilatação pélvica;
- aumento do tamanho renal (1 cm);
- modificação da posição da bexiga que se torna um órgão abdominal e não pélvico;
- aumento da capacidade vesical devido à redução do tónus vesical (mecanismo mediado por hormonas);

- relaxamento da musculatura lisa da bexiga e uréter (mecanismo mediado pela progesterona);
- **Diabetes Mellitus:** não existem evidências de que a frequência de ITU sintomática seja maior em indivíduos diabéticos quando comparada a indivíduos normais do mesmo sexo e faixa etária. A bacteriúria não está interligada com os níveis de hemoglobina glicosilada, mas a presença de infecção compromete o controlo da diabetes. Existem várias alterações nos mecanismos de defesa do hospedeiro diabético, que o tornam mais susceptível às complicações decorrentes de ITU tais como: diminuição no poder quimioterápico e fagocítico dos leucócitos polimorfonucleares devido ao ambiente hiperosmolar; doença microvascular que leva à isquemia tecidual local e fraca mobilização leucocitária e por fim, a neuropatia vesical (bexiga neurogênica. O papel da glicose na urina ainda é muito discutido não tendo sido comprovada sua associação com maior colonização bacteriana;
- **Actividade Sexual/Métodos contraceptivos:** a associação entre actividade sexual e cistite aguda (historicamente "*cistite da lua de mel*"), devido à bacteriúria pós-coito, está bem estabelecida. A actividade sexual facilita a transmissão dos microrganismos instalados na uretra inicial para a cavidade vesical. Este risco aumenta 3-5 vezes em relação às mulheres que têm cinco relações semanais, comparando com aquelas que têm uma única vez tal relacionamento. A presença do diafragma pode levar a uma discreta obstrução uretral que não se associa a maior risco de infecção. No entanto, quando associada com uso de geleia espermicida, pode levar a alterações do pH e da flora vaginal (perda dos lactobacilos que mantêm a acidez do pH vaginal) que podem favorecer a ascendência de germes ao trato urinário. O uso de preservativos só propicia ITU quando contém espermicidas;
- **Prostatismo:** a ocorrência de hipertrofia prostática benigna ou do carcinoma da próstata levam a uma situação de obstrução do fluxo urinário com consequente esvaziamento vesical incompleto. Nestes casos a ITU decorre da presença de urina residual e também da necessidade mais frequente de cateterização urinária.
- **Menopausa ou deficiência estrogénica:** O estrogénio (hormona feminina) ajuda a manter o revestimento da bexiga e da uretra espesso e saudável e promove a acumulação de glicogénio pelas células epiteliais, o que favorece o crescimento de lactobacilos que reduzem o pH vaginal. A falta de estrogénio que

se verifica a seguir à menopausa, ou por outras razões, pode causar o enfraquecimento dos músculos que controlam a bexiga e o aumento do pH vaginal, tornando-a num local óptimo para o desenvolvimento de bacilos Gram-negativos, nomeadamente em Enterobacteriaceae.

- **Idade avançada:** a frequência de ITU aumenta com a idade em ambos os sexos. No homem idoso, além da doença prostática e suas implicações, a ITU pode ser decorrente do estreitamento uretral e outras anormalias anatómicas. Na mulher idosa, além da menopausa, alterações anatomo-funcionais da bexiga relacionadas ou não à multiparidade, como cistocele (bexiga caída), etc., o próprio acúmulo de infecções recorrentes, acabam por também aumentar a incidência de ITU nesta faixa etária. A própria infecção urinária e microrganismos associados, como *E. coli*, levam à redução da pressão esfíncteriana resultando em incontinência urinária. Para ambos os géneros, a presença de patologias coexistentes como diabetes, acidentes vasculares cerebrais, demência, alterações na resposta imune, hospitalização e/ou instrumentalização mais frequente tornam a ITU mais prevalente nesta faixa etária
- **Transplante Renal:** a prevalência de ITU no período pós-transplante é de 35 a 80%, sendo mais frequente nos primeiros 3 meses após o transplante. A maioria das ITU são assintomáticas mas em 45% dos casos são recorrentes. Os agentes infecciosos podem ser adquiridos a partir do rim do dador, da ferida cirúrgica, do uso de cateteres urinários e do ambiente hospitalar. Microrganismos endógenos latentes podem também ser reactivados devido ao uso de drogas imunossupressoras.

1.10. Sintomas de ITU

Tabela 2 - Sintomas Infecção trato Urinário. Adaptado da Revista Portuguesa de Clínica Geral 2005

SINTOMAS INFECÇÃO TRATO URINARIO		
CISTITE		PIELONEFRITE
Irritativos	Obstrutivos	
Disúria	Hesitação	Sintomas de ITU baixa
Polaquiúria	Jacto urinário fraco ou gotejante	Febre alta(>39°)
Noctúria	Gotejo pós miccional	Dor lombar
Incontinência por imperiosidade	Interrupção do jacto urinário	Dor perianal
Tenesmo urinário	Sensação de esvaziamento incompleto	
Dor supra-púbica		

As infecções urinárias (IU) na infância são comuns, muitas vezes assintomáticas ou apresentando sintomas inespecíficos. Nestas idades assegurar um diagnóstico clínico é particularmente difícil. Deve-se suspeitar de ITU em qualquer criança em que a história e o exame clínico não revelem um foco infeccioso principalmente em lactentes com febre (Machado *et al.* 1995).

A febre é a manifestação mais comum de infecção urinária (IU) durante os primeiros anos de vida, assim como apatia, perda de peso, deficiência no desenvolvimento, vômitos e diarreia, dores abdominais, alterações do jacto urinário (jacto fraco ou gotejante são importantes, sobretudo nos meninos). Os sinais de localização da infecção (dor hipogástrica, disúria, polaquiúria, retenção urinária) não aparecem frequentemente antes dos 3 ou 4 anos de idade (Machado *et al.* 1995).

Já na idade pré-escolar e escolar os sinais mais comuns são a disúria, urgência em urinar, polaquiúria, desconforto supra-púbico e enurese secundária. Febre alta, calafrios, náuseas, dor e calor no flanco são sinais de pielonefrite. O diagnóstico preciso e precoce da IU tem como objectivo controlar um foco infeccioso significativo, impedindo a

ocorrência de bacteriúria secundária e também evitar sequelas renais (Rodrigues *et al.* 2006).

Nos adolescentes e adultos, os sintomas estão habitualmente relacionados com o aparelho urinário, o que facilita a suspeita clínica de ITU. Assim, nos casos de infecção do trato urinário inferior (cistite), constatamos polaquiúria, urgência miccional, tenesmo urinário, disúria, hematúria macroscópica e desconforto ou dor no hipogástrio, como queixas predominantes, podendo também estas estar acompanhadas de febre, em geral baixa (<38°C). Suspeitamos de pielonefrite quando os mesmos sintomas são acompanhados por febre alta, agravamento do estado geral (sinais de toxemia) e/ou dor lombar (sinal de Giordano positivo) (Guidoni e Toporovski 2001).

Os pacientes idosos podem apresentar sintomas pouco característicos de infecção urinária. Assim, normalmente os quadros de pielonefrite aguda manifestam-se por sintomas gastro-intestinais, dores abdominais incharacterísticas, náuseas e vômitos. A febre pode estar ausente, assim como a leucocitose, devido à resposta imunológica no idoso estar comprometida (Pompeo *et al.* 2004).

1.11. Diagnóstico laboratorial

A colheita de urina para exame microbiológico deve ser determinada clinicamente quando há suspeita de infecção e não ser pedida por rotina. A urocultura é o exame mais importante para o diagnóstico de uma infecção urinária, pois indica não apenas a ocorrência de multiplicação bacteriana no trato urinário, mas também permite o isolamento do agente causal e o estudo de sua sensibilidade aos antimicrobianos (Sato *et al.* 2005).

A infecção urinária é caracterizada pelo crescimento bacteriano de pelo menos 100.000 unidades formadoras de colónias por mililitro de urina (10^5 UFC/ml) numa colheita de urina do jacto médio e efectuada de maneira asséptica. Em determinadas circunstâncias (paciente idoso, infecção crónica, uso de antimicrobianos) pode ser valorizado crescimento bacteriano igual ou acima de 10.000 colónias (10^4 UFC/ml) (Sato *et al.* 2005).

1.12. Colheita

A colheita, conservação e transporte da amostra clínica constituem a base do trabalho microbiológico, que culmina com a identificação do agente infeccioso e o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos. Deve ser realizada, sempre que possível, antes do início ou da modificação da terapia antimicrobiana.

A urina na bexiga é estéril, constituindo por isso uma amostra idónea para o diagnóstico das ITU. Com excepção da colheita suprapúbica, todos os métodos propiciam a contaminação da urina com microflora comensal da uretral distal. A colheita de urina do jacto médio é o método mais utilizado, por não ser invasivo e pela relativa confiabilidade quando realizada com técnica adequada (Anglada 1997).

1.12.1. Jacto médio – A amostra deve ser, preferencialmente, a primeira micção urinária da manhã, porque é uma urina mais concentrada e poderão obter-se contagens mais elevadas na urocultura, se não for possível, colher após 2 a 3 horas de retenção urinária.

É muito importante informar bem o paciente acerca de como se efectua a colheita, a fim de evitar a contaminação externa da urina pela microflora da pele, da mucosa uretral distal e vaginal, no caso da mulher. Para isso recomenda-se primeiro a lavagem das mãos e depois dos genitais com água, sabão, e a não utilização de antissépticos, pois interferem com o crescimento bacteriano. Na mulher, afastar os grandes lábios para melhor higiene do meato uretral, lavar a região genital de frente para trás e não usar duas vezes a mesma gaze. No homem, expor a glândula para melhor higiene. Enxaguar com bastante água ou com gaze humedecida para retirar o excesso de sabão e secar com toalha limpa. Colher a urina do jacto médio, directamente em frasco estéril de boca larga, isto é, desprezando a primeira e a última porção de urina, (Figura 8).



Figura 8 - Frasco de colheita de urina.

Fonte: <http://fraimanbyfraiman.blogspot.com/2009>. Acedida em 15-10-10

1.12.2. Saco de colheita de urina em crianças – Nos casos de recém-nascidos, crianças pequenas ou de pacientes incontinentes, em que não é possível a micção espontânea, fazer a higiene dos genitais e do períneo e colocar o saco colector estéril (Figura 9), refazendo os cuidados de higiene do períneo e a troca do saco colector de 30 em 30 minutos.



Figura 9 - Saco de colheita de urina em crianças.

Fonte: <http://catalogohospitalar.com>. Acedido em 15-10-10

1.12.3. Punção supra-púbica – método invasivo que deve ser efectuado apenas por pessoas experientes e só está indicada em:

- Recém-nascidos ou crianças pequenas em que é impossível outras técnicas de recolha;
- Para resolver resultados repetidamente duvidosos em urocultura;
- Para estudar a suspeita de infecções por anaeróbios (pouco frequentes como patogénicos urinários);
- Quando há contra-indicação de cateterização.

Está contra indicado em doentes com coagulopatias. Qualquer número de bactérias encontrado na amostra procedente da punção supra-púbica é significativo (Naber *et al.* 2006).

Fazer a anti-sépsia da pele e colher por meio de seringa e agulha

1.12.4. Punção da sonda vesical – A utilização de sonda vesical unicamente para colheita de urina não é um método recomendado por causa do risco de infecção. A sonda vesical de demora (SVD) está indicada para: monitorização do débito urinário e investigação urodinâmica ou diagnóstica, drenagem de urina pré, trans e pós-operatório, irrigação terapêutica da bexiga, administração de terapia citotóxica, pacientes com problemas neurológicos, lesões medulares ou bexiga neurogênica. O emprego de SVD em pacientes com incontinência crónica está indicado somente quando estes apresentam úlceras de pele, cuidados paliativos em pacientes terminais ou gravemente incontinentes para os quais as trocas de roupa de cama são frequentes e desconfortáveis, e pacientes que não respondem a tratamentos específicos para incontinência (Sousa 2007)

Em caso de troca de sonda colher a urina directamente da extremidade da nova sonda vesical, efectuar todo o procedimento dentro da técnica asséptica e utilizando um recipiente estéril para recolha da urina.

Não havendo troca da sonda vesical, após a desinfecção com álcool a 70% do local, colher a urina (20 ml) directamente da sonda, por meio da punção com seringa e agulha estéril na proximidade da junção do cateter com o tubo de drenagem, nunca colher do saco colector (Naber *et al.* 2006).

Para a pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) e cultura para micobactérias na urina, recomenda-se: colher pelo menos 50 ml da primeira urina da manhã em três dias consecutivos (três amostras).

Uma vez obtida a urina deve-se identificar correctamente o frasco, deve-se ainda fornecer algumas informações ao laboratório, especialmente se está grávida ou já iniciou tratamento antimicrobiano e também o método de colheita utilizado.

1.13. Transporte

A urina deve ser transportada ao laboratório no menor tempo possível ou refrigerada (a 4° C) até no máximo 4 horas, mantendo a refrigeração durante o transporte. Quanto mais cedo se iniciar o processamento da amostra no Laboratório de Microbiologia, maior a hipótese de recuperar o agente infeccioso. Nos casos de doentes hospitalizados em que uma rápida inoculação da amostra e até mesmo a sua refrigeração em geral é difícil, são utilizados tubos de colheita de urina com um conservante (ácido bórico estéril, em concentração final de 15 g/L). É um sistema fácil de utilizar e mais eficaz que a refrigeração para a manutenção das contagens microbianas e dos parâmetros químicos e microscópicos (Silva *et al.* 2005)

1.14. Processamento laboratorial

1.14.1. Exame directo – existe vários métodos de orientação que podemos utilizar para fazer a selecção das urinas com provável bacteriúria.

- Técnica de Gram: é um método muito fácil de realizar, económico e possivelmente o mais sensível. É colocada uma gota de urina sobre uma lâmina a qual é seca e fixada com álcool a 96° e corada pelo método de Gram. Posteriormente é visualizada ao microscópio. A presença de pelo menos uma bactéria por campo (objectiva de 100x) correlaciona-se muito bem (95%) com contagens de mais de 10⁵ UFC/ml. A observação de leucócitos e polimorfonucleares é um sinal de infecção (Camargo *et al.* 2001).
- Métodos químicos: existem muitos mas os que oferecem melhores resultados são as tiras impregnadas de reagentes que permitem a detecção de enzimas

reduzidas de nitratos, que são produzidos pela maioria das bactérias e a esterase produzida pelos leucócitos polimorfonucleares presentes na urina infectada.

- Métodos automáticos: existem vários equipamentos que, utilizando diferentes técnicas e com um maior grau de automatização, permitem a selecção de urinas com bacteriúria (Anglada 1997).
- Exame do sedimento urinário: depois de centrifugar 10 ml de urina retiramos o excesso até ficar 1 ml, colocamos uma gota desse sedimento entre lâmina e lamela e observamos ao microscópio. A presença de leucócitos (piúria) em quantidade superior a cinco/campo (objectiva de 40x) sugere infecção urinária. Pelo contrário a observação de bactérias não tem necessariamente boa correlação com bacteriúria significativa, uma vez que a amostra está concentrada (Anglada 1997).

Este exame quando associado à anamnese e ao quadro clínico irá fornecer dados que praticamente confirmam o diagnóstico de ITU: presença de piúria (leucocitúria), de hematúria e de bacteriúria. Os valores encontrados são normalmente proporcionais à intensidade da infecção. O aspecto da urina pode também trazer informações valiosas: urina turva (presença de piúria) e/ou avermelhada (presença de sangue - hematúria), causada por cálculo e/ou pelo próprio processo inflamatório.

A hematúria é característica não só de infecção renal, mas também de endocardite e doença de complexos imunes, logo deve ser estudada quando presente (Lopes e Tavares 2005).

A piúria, associada a exame cultural de urina negativo, pode indicar infecção renal por um microrganismo que não cresce nos meios habituais, tal como *Mycobacterium tuberculosis*, ou pode significar que o paciente está a receber antibioterapia para ITU em que as bactérias são inibidas ou eliminadas mas a resposta inflamatória ainda permanece (Anglada 1997).

Na pielonefrite destacam-se nos resultados laboratoriais do exame do sedimento urinário, a leucocitúria, piúria com cilindros leucocitários e bacteriúria significativa (Lopes e Tavares 2005).

1.14.2. Exame cultural ou urocultura

O exame cultural quantitativo de urina avaliado em amostra de urina colhida assepticamente, poderá fornecer, na maioria dos casos, o agente etiológico causador da infecção e fornecer indicações para a terapêutica. A sua importância é maior diante de uma terapia empírica falhada, possibilitando a realização do teste de sensibilidade “*in vitro*” (antibiograma) que orientará uma nova conduta terapêutica. Um factor limitante à importância do exame cultural de urina é a demora necessária para a obtenção do seu resultado. Na grande maioria das vezes, o paciente com cistite não complicada tratado empiricamente, já está clínica ou mesmo microbiologicamente curado quando o resultado do exame cultural é fornecido; nestas situações este exame torna-se inútil, além de dispendioso (Lopes e Tavares 2005).

A técnica mais utilizada no exame cultural é a de quantificação de colónias. Utiliza-se uma ansa calibrada de 1 μ l, que permite colocar um volume de urina conhecido na placa, traça-se uma estria longitudinal de uma extremidade à outra da placa e estende-se com estrias muito juntas perpendiculares a esta até cobrirem toda a superfície (Manual de Procedimentos CHPV/VC).



Figura 10 - Sementeira de urina em meio de Agar CLED

Fonte: Fotografia cedida pelo serviço de Microbiologia do CHPV/VC.

A cultura pode ser efectuada em vários meios, mas o mais utilizado é o Agar Cled (Agar Cisteína, Lactose, Deficiente em Electrolitos) onde crescem os agentes mais frequentes de infecções urinárias (Figura 10). Este meio permite a diferenciação das estirpes

fermentadoras da lactose (originam colónias amarelas devido à acidificação do meio e consequente viragem do indicador azul de bromotimol) das não fermentadoras (originam colónias verdes, azuis ou incolores), e a deficiência em electrólitos do meio permite limitar o "swarming" do *Proteus spp.* Incubam-se em aerobiose a 35°C durante 24 horas. Se a amostra é colhida por punção supra-púbica a urina deve semear-se em meios adequados para a investigação de anaeróios, como Agar Schaedler (Manual de Procedimento CHPV/VC).

Se no sedimento urinário se observarem pseudo-hifas, semeia-se um meio de Gelose Sabourod Gentamicina Cloranfenicol (SGC), em que a presença de peptonas e glicose favorece o desenvolvimento das estirpes fúngicas. A presença de Gentamicina inibe a maioria das bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. O Cloranfenicol melhora a selectividade em relação a algumas espécies, por vezes resistentes à Gentamicina (*Streptococcus spp.*, *Proteus spp.*, etc.). O pH da gelose, ligeiramente ácido, favorece mais o crescimento de fungos do que o crescimento bacteriano (Manual de procedimentos CHPV/VC).

Perante a suspeita de uma infecção por micobactérias, devemos submeter a urina a um processo de centrifugação e descontaminação para eliminar bactérias da zona uretral e genital. Depois faz-se uma fixação em lâmina pela técnica de Ziehl-Neelsen, para visualização microscópica de bactérias álcool-ácido resistentes, e semeia-se em meio de Lowestein-Jensen, incubando a 37°C durante cerca de oito semanas (Anglada 1997).

A identificação da bactéria isolada na cultura de urina é um dos factores indicativos de infecção, porém não podemos esquecer que existem microrganismos que colonizam frequentemente a uretra distal de pacientes, e que raramente causam ITU. Cerca de 10 a 20% dos pacientes apresentam colonização da mucosa vaginal e da região peri-uretral por enterobactérias, por esta razão, além da identificação de bactérias uropatógenicas, a avaliação do número de unidades formadoras de colónias por mililitro (UFC/ml) tornou-se um critério importante na interpretação da urocultura, já que os microrganismos colonizantes apresentam geralmente contagens baixas. O critério de bacteriúria significativa de Kass, determina a contagem $\geq 10^5$ UFC/ml como limite indicativo de infecção urinária (Naber *et al.* 2006). Contudo, no caso de pacientes do género feminino apresentando infecção urinária sintomática não complicada, este limite corresponde a

uma alta especificidade e uma baixa sensibilidade. De facto, cerca de um terço das mulheres com sintomas clínicos de disúria, frequência em urinar e piúria e que melhoram com o uso de antimicrobianos, apresentam contagens entre 10^2 a 10^4 UFC/ml, segundo critério de Stamm (Murray *et al.* 1999). Portanto, tornou-se claro que não existe um número fixo de bacteriúria significativa que pode ser aplicada a todos os tipos de ITU e em todas as circunstâncias (Naber *et al.* 2006, Grabe *et al.* 2010).

Segundo Grabe *et al.* (2010) a contagem de bactérias clinicamente significativa em adultos são:

- $\geq 10^3$ agentes uropatogénicos/ml de urina do jacto médio em cistite aguda não complicada
- $\geq 10^4$ agentes uropatogénicos/ml de urina do jacto médio em pielonefrite aguda não complicada
- $\geq 10^5$ agentes uropatogénicos/ml de urina do jacto médio na mulher ou $\geq 10^4$ agentes uropatogénicos/ml de urina do jacto médio em homens (ou urina obtida por cateterização directa na mulher) com ITU complicada
- Em amostra por punção supra-púbica da bexiga, qualquer contagem de bactérias é relevante.

1.14.3. Teste de sensibilidade a antimicrobianos (TSA)

O antibiograma, como é habitualmente denominado este exame, actua complementarmente ao exame cultural da urina. Na rotina das cistites não complicadas a sua utilidade é pequena, tendo em vista o predomínio da terapia empírica. No entanto, naqueles casos em que ocorre falha desse tipo de terapia, como por exemplo: nas pielonefrites e nas infecções urinárias hospitalares, a presença do antibiograma é de grande utilidade. A sua importância também aumenta nas cistites complicadas, onde o risco de insucesso da terapia empírica aumenta. O antibiograma fornecerá os antimicrobianos potencialmente úteis a serem prescritos (Lopes e Tavares 2005).

Temos que considerar no entanto, que os métodos microbiológicos e as definições aplicadas devem seguir os padrões aceites em relação à amostra, ao transporte, identificação de patogénicos e testes de susceptibilidade antimicrobiana. Estes métodos microbiológicos e definições podem variar de país para país e de instituição para

instituição. Por exemplo para classificação de um antibiótico como sensível ou resistente é importante relatar não apenas o resultado, mas também os métodos e normas aplicadas, se é segundo a EUCAST (Comissão Europeia de Susceptibilidade a antimicrobianos) ou a NCCLS (Comissão Nacional para Padrões de Laboratórios Clínicos) (Grabe *et al.* 2010).

1.15. Antimicrobianos

O primeiro antibiótico - a penicilina - foi descoberto por Fleming, em 1928, que verificou a inibição de uma cultura bacteriana de *Staphylococcus spp.* pela acção de um fungo, posteriormente identificado como sendo do género *Penicillium spp.* (Figura 11).



Figura 11 - Fleming e o *Penicillium* (Ilustração de Fleming no seu laboratório e detalhe do *Penicillium notatum*, o famoso fungo donde Fleming isolou a penicilina).

Fonte: <http://www.biografiasyvidas.com/monografia/fleming/fotos/fleming>. Acedido em 15-10-10.

Aquando do início da 2ª Guerra Mundial, em 1939, intensificaram-se as pesquisas para avaliar o valor terapêutico da penicilina (Ribas *et al.* 2006).

Em 1942, por altura de um incêndio numa discoteca em Boston, foi utilizada uma “droga milagrosa” que se mostrou excelente no combate às infecções de pele associadas às queimaduras resultantes do incidente: a penicilina. A partir desta data a penicilina

passou a ser produzida em escala industrial, inaugurando uma nova era para a medicina, denominada a “era dos antibióticos” (Ribas *et al.* 2006).

Desde a descoberta da penicilina foram descobertos e otimizados quase uma dezena de novos antibióticos ou sintetizados cerca de uma centena. No entanto, a sua eficácia tem sido diminuída por um uso excessivo ou incorrecto que levou ao aparecimento e disseminação de bactérias resistentes aos antibióticos (Ribas *et al.* 2006).

Segundo a Organização Mundial de Saúde os antibióticos permitem grandes progressos na medicina, mas o mau uso leva ao aparecimento de bactérias resistente e estas vão aumentando e disseminam-se. A resistência bacteriana aumenta as complicações clínicas, leva ao prolongamento da estadia hospitalar e aumenta custos. O desenvolvimento de novos antibióticos é lento, caro e não pode ser garantido, com o aumento das resistências e menos agentes antimicrobianos novos, a medicina moderna enfrentará retrocessos significativos (Sequeira *et al.* 2004)

Antimicrobiano é um termo genérico que pretende englobar todas as substâncias químicas com actividade sobre os diferentes microrganismos:

- Antibióticos - quando actuam em bactérias;
- Antivirais - quando actuam em vírus. O seu mecanismo de acção afecta maioritariamente a síntese do ácido nucleico viral;
- Antifúngicos - quando actuam em fungos. De modo geral são membrano-activos pois o seu mecanismo altera a permeabilidade da membrana plasmática;
- Antiparasitários – medicamentos activos contra protozoários.

Os antibióticos são substâncias químicas naturais (obtidas a partir de microrganismos), sintéticas (síntese totalmente química), ou semi-sintéticas (obtem-se por modificação química de antimicrobianos naturais, com a finalidade de os melhorar) e que poderão ter uma actividade “bactericida” (se matam as bactérias: estas perdem irreversivelmente a sua viabilidade ou são lisadas) ou uma actividade “bacteriostática” (se apenas inibem a multiplicação e o crescimento bacteriano). Neste último caso, o hospedeiro infectado tem tempo para activar a sua resposta imunitária e eliminar o agente infeccioso, enquanto em casos de doentes com sistemas imunitários debilitados e incapazes de destruir o agente bacteriano são preferencialmente utilizados os antibióticos com acção bactericida (Sousa 2006, Ribas *et al.* 2006).

1.15.1. Características de um antibiótico ideal

Mesmo após isolamento do(s) microrganismo(s) responsável(eis) e conhecimento da sua sensibilidade aos antibióticos, o antibiótico a escolher, de entre aqueles a que a bactéria é sensível “*in vitro*”, faz-se atendendo ao local do qual sobreveio a infecção e a factores, tais como: toxicidade do produto e seus efeitos secundários, via de administração e comodidade posológica, penetração no foco de infecção, preço do antibiótico e idade do paciente entre outros. Em última análise a escolha será sempre feita pelo clínico (Vignoli e Seija 2006).

Segundo Jawetz *et al.* (2005), em geral a replicação activa das bactérias constitui um requisito para a maioria das acções dos antibacterianos. Como consequência, os microrganismos metabolicamente inactivos podem ser fenotipicamente resistentes aos fármacos. Todavia, os descendentes são totalmente susceptíveis.

Para um composto químico ser um agente terapêutico ideal para utilização no tratamento de infecções microbianas deve apresentar as seguintes características:

- Ser capaz de destruir ou inibir muitas espécies de microrganismos patogénicos, por exemplo antibióticos de largo espectro que são eficazes contra muitas espécies;
- Inibir os microrganismos de tal maneira, que se evite o desenvolvimento de formas resistentes de microrganismos produtores de doenças;
- Não produzir efeitos colaterais indesejáveis no paciente, tais como reacções alérgicas, lesões nervosas ou irritação dos rins ou do trato gastrointestinal;
- Não eliminar os microrganismos comensais do tracto intestinal ou outras áreas do organismo. Estes microrganismos, desempenham um papel importante, impedindo o crescimento de microrganismos patogénicos e não permitindo o estabelecimento de infecção;
- Se o agente é administrado oralmente, não poderá ser inactivado pela acidez estomacal e deverá ser absorvido no organismo pelo tracto intestinal. Se é administrado por via parental, não poderá ser inactivado pelas proteínas presentes na corrente sanguínea;
- Ser altamente solúvel nos fluidos corporais, caso necessite estar numa solução para ser activo;

- Ser capaz de alcançar concentrações suficientes nos tecidos ou no sangue de pacientes para matar ou inibir o crescimento e proliferação dos microrganismos que estão a causar a doença (Jawetz *et al.* 2005, Sachais e Edelstein 2007)

É improvável que um único agente terapêutico possa apresentar todas estas qualidades. Portanto, os clínicos podem fazer comparações entre os agentes disponíveis para seleccionar o mais apropriado no tratamento de uma infecção específica (Sachais e Edelstein 2007).

1.15.2. Grupos de antibióticos

Há centenas de antibióticos, alguns dos quais apenas utilizados a nível hospitalar. São classificados de acordo com a sua estrutura química de base. Os constituintes de cada grupo de antibióticos surgem da adição ou substituição de radicais à estrutura base, com o objectivo de aperfeiçoar as suas propriedades antibacterianas e farmacológicas. Outro aspecto importante dos antibióticos é que uns matam ou lisam as bactérias (acção bactericida e bacteriolítica como a penicilina) e outros só impedem o seu crescimento (acção bacteriostática), o que nos permite agrupar os antibióticos em dois grandes grupos (Ribas *et al.* 2006), ver tabela 3.

Tabela 3 - Classificação de Antibióticos. Adaptado de Rivas 2006

BACTERICIDAS	BACTERIOSTÁTICOS
Beta-lactámicos (penicilinas e cefalosporinas)	Macrólidos (grupo eritromicina)
Glicopéptideos (vancomicina...)	Tetraciclina
Aminoglicósidos (estreptomicina...)	Cloranfenicol
Quinolonas (norfloxacino, ciprofloxacina...)	Clindamicina, Lincimicina
Polimixinas	Sulfamidas

1.15.3. Mecanismos de acção dos antibióticos

São vários os possíveis alvos para os agentes antimicrobianos. Para compreender como os antibióticos actuam e, concomitantemente, como a certa altura se tornam ineficazes, é necessário rever os alvos de actuação das principais classes de antibióticos. Os antibióticos mais representativos apresentam 5 mecanismos de acção principais (Figura 12) (Walsh *et al.* 2000; Ribas *et al.* 2006, Tenover *et al.* 2006):

- Inibição da Síntese da Parede Celular;
- Alteração da Permeabilidade Celular;
- Inibição da Síntese de Ácidos Nucleicos (DNA/RNA);
- Inibição da Síntese Proteica;
- Inibição do Metabolismo Celular.

No entanto para que o antibiótico actue é necessário que as bactérias estejam em divisão activa e que o antibiótico encontre o seu alvo (Ribas *et al.* 2006).

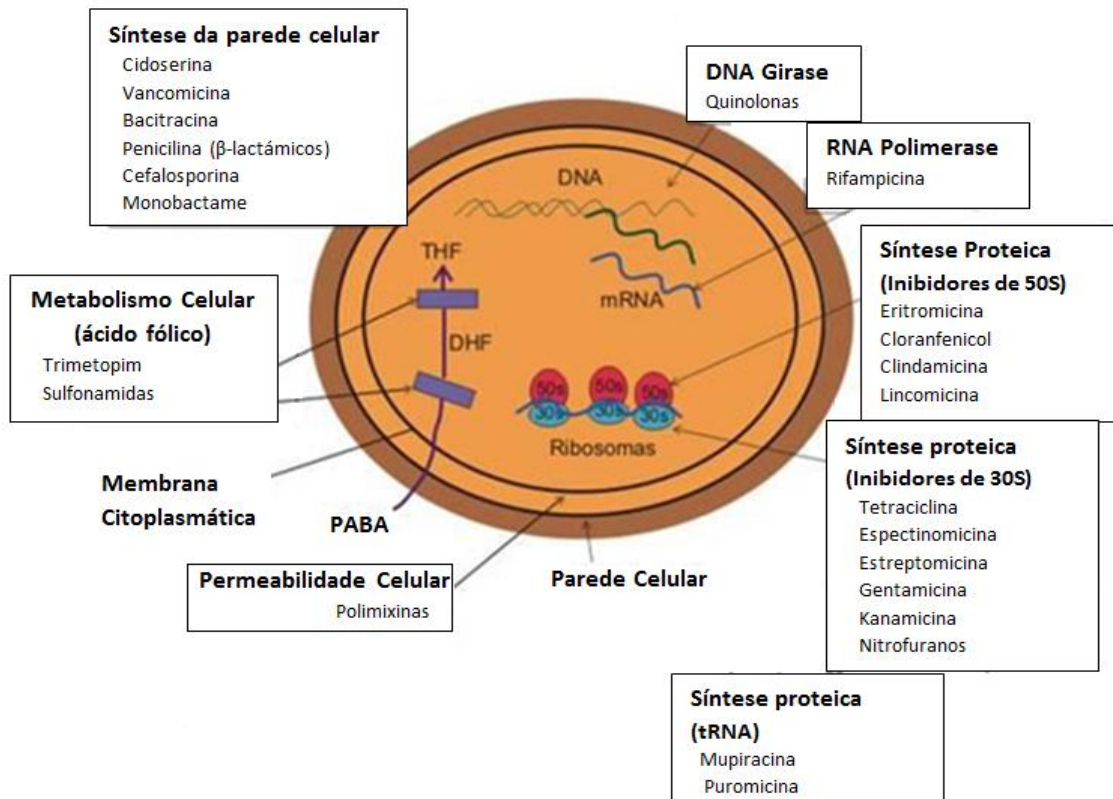


Figura 12 -Exemplos dos principais mecanismos de acção dos antibióticos.

Adaptado de Madigan *et al.*, Brock Biology of Microorganism. 2003

1.15.3.1. Inibição da Síntese da Parede Celular: Antibióticos anti-parietais.

O antibiótico inibe a síntese do peptidoglicano da parede celular (bactericida). Estes agentes antimicrobianos correspondem aos mais selectivos, apresentando um elevado índice terapêutico.

O peptidoglicano confere rigidez à parede celular, o que permite à célula bacteriana viver em ambientes hipotónicos ou hipertónicos, sem alterar a forma da célula. A destruição do peptidoglicano provoca a lise celular em ambientes hipotónicos (Sousa 2006).

- **Penicilinas**, cefalosporinas, carbapenemos e monobactâmicos: contam na sua estrutura um anel β -lactâmico que interage com proteínas denominadas PBPs (Penicillin Binding Protein), inibindo a enzima envolvida na transpeptidação, e que é responsável pela ligação entre as cadeias de tetrapeptídeos do peptidoglicano (Figura 13). Como consequência, há inibição da formação das ligações entre os tetrapeptídeos de cadeias adjacentes de peptidoglicano, ocasionando uma perda na rigidez da parede celular. Acredita-se também que estas drogas podem actuar promovendo a activação de enzimas autolíticas, resultando na degradação da parede;

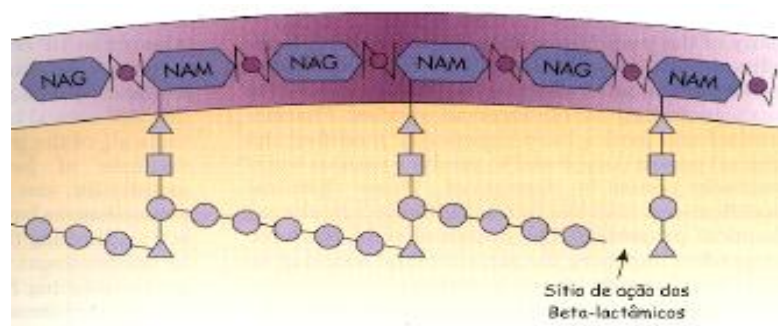


Figura 13 - Mecanismo de acção dos antibióticos β -lactâmicos.

Fonte: Atlas, R.M., Principles of Microbiology. 1997.

- **Bacitracina**: inibe a molécula lipídica que transporta as sub-unidades do peptidoglicano do citoplasma para a parede celular (D-cicloserina – tem uma estrutura análoga à D-alanina);
- **Glicopeptídeos** (vancomicina e teicoplanina): ligam-se ao aminoácido terminal D-alanina quando as sub-unidades do peptidoglicano estão localizadas no

exterior da membrana citoplasmática e ainda ligadas ao lípido de transporte (actuação sobre um substrato). É ainda o antimicrobiano de eleição para estirpes de *S. aureus* resistentes à oxacilina;

- **Fosfomicina** – inibe a síntese do ácido NA-murâmico.

1.15.3.2. Alteração da Permeabilidade Celular: Antibióticos membrano-activos.

São agentes antimicrobianos que muitas vezes exibem menor grau de toxicidade selectiva. São bactericidas. A semi-permeabilidade é uma das funções da membrana citoplasmática (MC), tornando possível, por exemplo, que a concentração do ião de potássio (K^+) intracelular seja superior ao do meio intersticial. A agressão da MC provoca o efluxo do K^+ , de aminoácidos e nucleótidos, sendo isso incompatível com a vida celular (Sousa 2006).

- **Polimixinas B (Colistina)**: Ligam-se à membrana celular, entre os fosfolípidos, alterando sua permeabilidade (são detergentes). São extremamente eficientes contra Gram-negativos, pois afectam tanto a MC como a membrana externa;
- **Ionóforos**: Moléculas hidrofóbicas que se introduzem na membrana citoplasmática, permitindo a difusão passiva de compostos ionizados para dentro ou fora da célula (Figura 14).

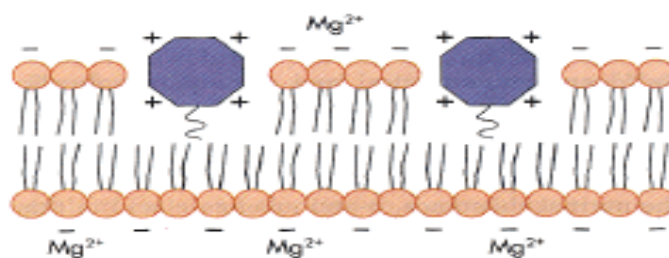


Figura 14 - Exemplo de um antibiótico que actua como ionóforo.

Fonte: Atlas, R.M., Principles of Microbiology, 1997.

1.15.3.3. Inibição da síntese de ácidos nucleicos (DNA/RNA)

Estes antibióticos apresentam uma selectividade variável e actuam a nível da replicação e reparação do DNA/RNA (Sousa 2006).

- **Quinolonas (ciprofloxacina, ofloxacina, norfloxacina, levofloxacina):** inibem as topoisomerases II (girase do DNA) e IV, que são enzimas responsáveis pela manutenção de um DNA funcional. São agentes bactericidas;
- **Rifampicina:** inibe a acção da enzima RNA polimerase, impedindo a transcrição do DNA em RNA, sendo por isso bactericida;
- **Metronidazol:** utilizado com eficácia em anaeróbios estritos, onde existe ferredoxina, proteína transportadora de electrões. Os produtos resultantes do seu metabolismo são tóxicos directos do DNA. É também bactericida.

1.15.3.4. Inibição da Síntese Proteica: Bactericida ou bacteriostático.

São geralmente agentes bastante selectivos. Correspondem a um dos principais grupos de agentes antimicrobianos, uma vez que a síntese proteica corresponde a um processo altamente complexo, envolvendo várias etapas e diversas moléculas e estruturas (Figura 15).

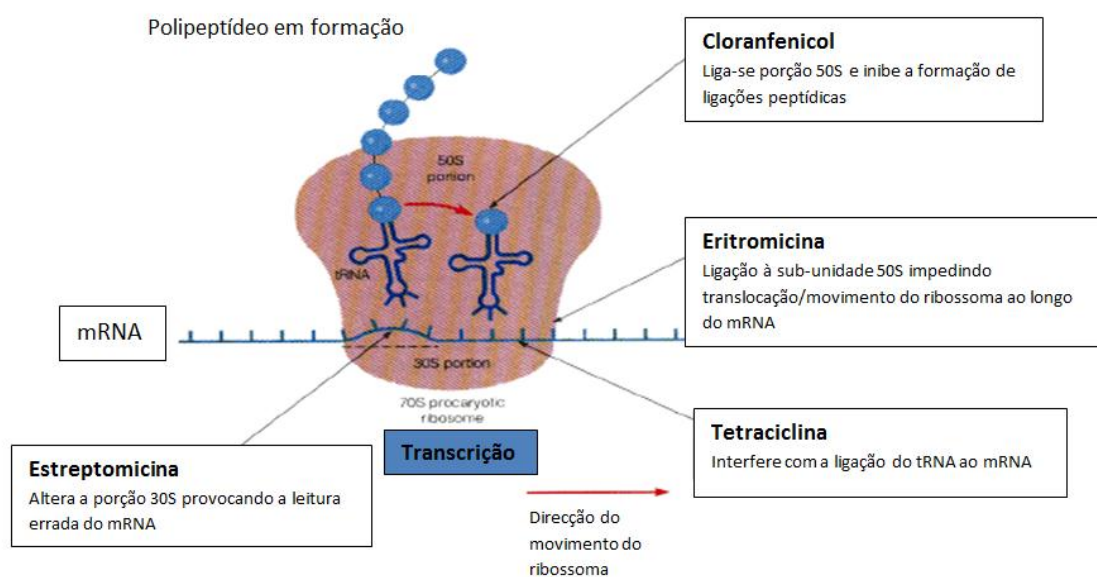


Figura 15 - Exemplos de drogas que interferem com a síntese proteica.

Adaptado de Atlas, R.M., Principles of Microbiology, 1997.

- **Aminoglicosídeos (estreptomicina, gentamicina, tobramicina, netilmicina, amicacina):** o seu efeito bactericida resulta da ligação irreversível à sub-unidade 30S do ribossoma, provocando uma leitura errada da mensagem codificada no RNAm. A proteína errada incorpora-se na MC bacteriana afectando a sua permeabilidade;
- **Macrólidos e lincosamidas (eritromicina, claritromicina, azitromicina, roxitromicina, clindamicina):** têm um efeito bacteriostático que resulta de uma ligação reversível à sub-unidade 50S do ribossoma, impedindo o alongamento da cadeia proteica por interferência com as reacções de transpeptidação e translocação;
- **Cloranfenicol:** efeito bacteriostático obtido através da ligação de modo reversível à sub-unidade 50S do ribossoma em local diferente ao dos macrólidos, impedindo a ligação do RNAt e inibindo as ligações inter-peptídicas;
- **Tetraciclina:** tem um efeito bacteriostático idêntico ao do cloranfenicol, mas por ligação à sub-unidade 30S do ribossoma;
- **Ácido fusídico:** tem um efeito bactericida por associação ao factor EF-G inibindo a sua acção GTPase e não por se ligar directamente à sub-unidade 50S do ribossoma, bloqueando a translocação do ribossoma ao longo do RNAm;
- **Oxazolidonas:** (linezolide) – bloqueiam a síntese proteica, actuando sobre a peptidiltransferase.

1.15.3.5. Inibição do Metabolismo Celular: antibióticos anti-metabolitos ou análogos metabólicos.

Inibição do ciclo ácido fólico. As bactérias não utilizam o ácido fólico exógeno. Geralmente ocorre por um mecanismo de inibição competitivo. O ácido para-amino benzóico (PABA), utilizado na síntese de ácido fólico, é um factor indispensável para o crescimento celular pois sem ele não há síntese dos ácidos nucleicos. As sulfamidas, sulfonas, p-amino-salicilato (PAS) e trimethoprim inibem a síntese de DNA, RNA e síntese proteica. São bacteriostáticos (Sousa 2006).

- **Sulfamidas, PAS e Sulfonas:** bloqueiam a síntese de ácido dihidro-pteróico pela competição com o PABA, impedindo a sua adição à pteridina.
- **Trimetoprim:** provoca o bloqueio da síntese do tetrahydrofolato, inibindo a dihidrofolatoredutase.

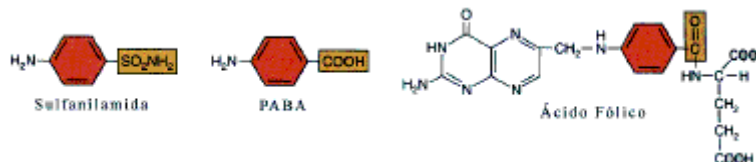


Figura 16 - Similaridade estrutural entre a sulfanilamida e o PABA.

Fonte: Atlas, R.M., Principles of Microbiology, 1997

1.15.3.6. Outros mecanismos

- **Nitrofurantoína:** tem uma acção antibacteriana múltipla. As altas concentrações inibem as enzimas do ciclo de krebs, a síntese de ADN, ARN e síntese proteica. Em baixas concentrações reduz a síntese de β -galactosidase e galactoquinase. Trata-se de um composto muito utilizado nas IU, com um mecanismo de acção antibacteriano múltiplo, talvez justificativo da baixa incidência da resistência bacteriana a este composto, apesar da sua larga utilização clínica (Sousa 2006).

1.15.4. Mecanismos de resistência bacteriana

As bactérias podem manifestar resistência aos antibacterianos através de vários mecanismos. Algumas espécies de bactérias são naturalmente resistentes a uma classe de agentes antimicrobianos, caso das penicilinas (antibiótico inibidor da síntese da parede celular) em relação ao género *Mycoplasma*, microrganismo que não possui parede celular: estes antibióticos não encontram alvo para a sua acção. Em tais casos, todas as estirpes dessas espécies bacterianas são igualmente resistentes a todos os

membros dessas classes antibacterianas, ou seja existe uma resistência intrínseca (Summers 2006, Tenover 2006).

As situações mais críticas são os casos de resistência adquirida, em que inicialmente populações susceptíveis de bactérias se tornam resistentes a um agente antibacteriano, proliferando e disseminando-se no âmbito da pressão selectiva do uso desse agente. Assim vários mecanismos de resistência aos antimicrobianos são facilmente espalhados para uma variedade de géneros bacterianos (Figura 17) (Tenover 2006, Sousa 2006).

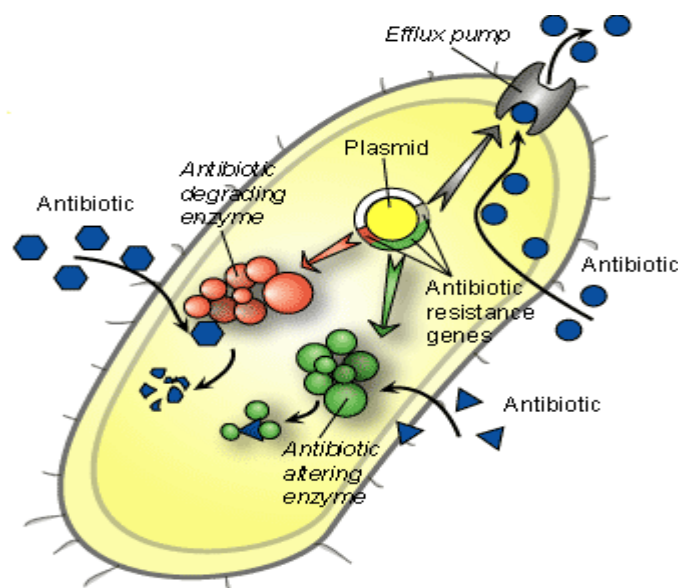


Figura 17. Representação esquemática de alguns Mecanismos de Resistência

Fonte: <http://www.scq.ubc.ca/wp-content/uploads/2006/08/ResistanceMechanisms.gif>.

Acedida em 20-10-10

- A bactéria pode adquirir enzimas de codificação, tais como β -lactamases, acetiltransferases (Cloranfenicol), estereases (Eritromicina) que inactivam as propriedades antibacterianas das moléculas de antibiótico.
- Por impermeabilização da membrana externa e MC ou por bombas de efluxo, diminuindo intracelularmente a concentração mínima inibitória (CMI) de antibiótico.

Nos Gram-negativos a membrana externa da parede celular não é permeável a todos os antibióticos. Alguns antibióticos premeiam os canais de porina, logo mutações nos genes porina poderão levar à impermeabilização dos invólucros

bacterianos impedindo a acção antibacteriana. Já nos Gram-positivos a parede celular é permeável aos antibióticos e a MC é impermeável aos aminoglicosídeos (necessita de transporte oxidativo). Os anaeróbios estritos são por isso resistentes aos aminoglicosídeos.

- As bactérias podem adquirir vários genes de uma via metabólica que produz alterações nas paredes celulares de bactérias que passam a não possuir a ligação alvo do agente antimicrobiano. A modificação do alvo pode ocorrer por modificação química mediada por genes plasmídicos ou cromossómicos (β -lactâmico, tetraciclina, macrolídeos, etc.) e pode ocorrer também por mutação perdendo este a afinidade para os antibióticos.

1.15.5. Mecanismos de Transferência de Resistências

O aparecimento da resistência numa bactéria pode ocorrer através de mutações (trocas na sequência de bases do cromossoma) e pela transmissão de material genético extra-cromossómico procedente de outras bactérias. No primeiro caso, a resistência transmite-se de forma vertical de geração em geração. No segundo, a transferência de genes realiza-se horizontalmente através de plasmídeos ou outro material genético móvel como integrões e transposões, este último não só permite a transmissão a outras gerações, como também a outras espécies bacterianas. Os plasmídeos são capazes de conferir várias resistências simultâneas em bactérias que os adquirem, têm a capacidade de se disseminar epidemicamente de modo horizontal ou seja, entre células distintas da mesma espécie. Desta forma uma bactéria pode adquirir a resistência a um ou vários antibióticos sem necessidade de contacto (Guerra *et al* 2000).

Na transmissão horizontal ou HGT (horizontal gene transfer) as bactérias recebem material genético de outro microrganismo, passando a expressar a característica contida no gene recentemente adquirido (figura 18).

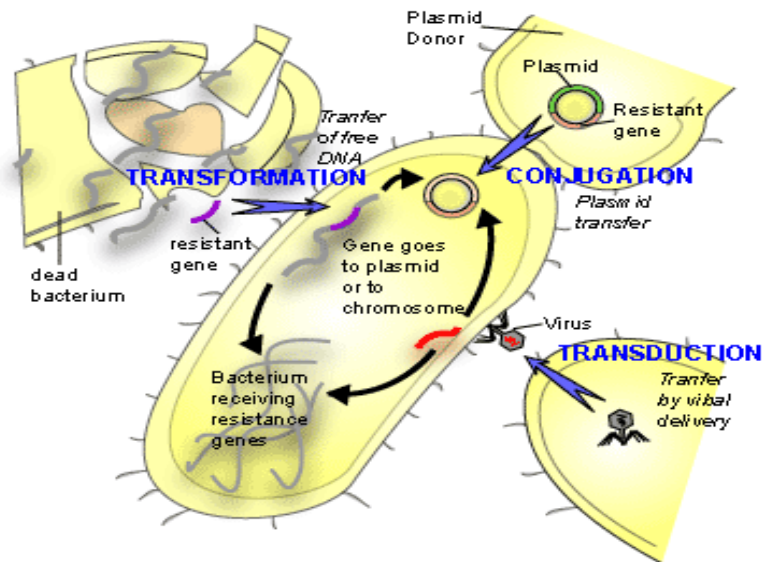


Imagem 18. Representação esquemática Mecanismos de Transferência de Resistências

Fonte: <http://scienceblogs.com.br/eccemedicus/horizontaltransfer.jpg>. Acedida em 20-10-10

A transferência de genes entre bactérias pode acontecer por (Summers 2006):

- **Transformação:** Processo de incorporação de DNA exógeno proveniente, por exemplo, da lise de determinado microrganismo com libertação do seu material genético, ficando este disponível para que outra bactéria o incorpore no seu genoma. Para que tal aconteça a bactéria receptora tem de estar apta para receber esse material, isso acontece quando esta sintetiza proteínas de superfície que estabelecem a ligação ao DNA. O DNA pode ter origem no cromossoma de plasmídeos ou ainda de bacteriófagos.
- **Conjugação:** processo que requer contacto entre bactérias, em que a bactéria, que actua como dadora, transfere o material genético através de um pili sexual para a bactéria receptora.
- **Transdução:** envolve a incorporação accidental do DNA bacteriano cromossómico ou plasmídico por um bacteriófago durante o processo de infecção celular. Após a lise celular o bacteriófago actua como um vector e vai infectar uma nova célula com o DNA contendo gene(s) de resistência, tornando a bactéria resistente a determinado antibiótico. Teoricamente ocorre entre bactérias da mesma espécie.

As bactérias com resistências múltiplas tornaram-se uma preocupação séria, principalmente em hospitais e outras instituições de saúde onde eles tendem a ocorrer mais frequentemente (Tenover 2006).

II. Objectivos

As infecções urinárias estão dentro das infecções mais frequentes, tanto a nível hospitalar como comunitário, sendo a *Escherichia coli* o microrganismo mais frequente.

A maioria dos tratamentos das infecções do trato urinário são realizados de forma empírica, daí a importância da realização de estudos epidemiológicos relacionados com a etiologia e susceptibilidade antimicrobiana para se obter uma optimização na utilização de antimicrobianos e também uma melhor eficácia terapêutica.

Assim os objectivos deste estudo são:

- Conhecer os agentes etiológicos mais comuns nas ITU, quer em pacientes internados quer da consulta do CHPV/VC;
- Conhecer o padrão de susceptibilidade aos antimicrobianos dos agentes etiológicos mais predominantes;
- Conhecer as diferenças no padrão de susceptibilidade aos antimicrobianos entre doentes internados, doentes do serviço de urgência e doentes da consulta para os agentes etiológicos mais predominantes.

III. Material e Métodos

O Centro Hospitalar Póvoa de Varzim/Vila do Conde é uma Entidade Pública Empresarial, dotada de autonomia administrativa, financeira e patrimonial, constituído por duas unidades: a unidade da Póvoa de Varzim e a unidade de Vila do Conde.

Tem como área de influência os concelhos da Póvoa de Varzim e Vila do Conde, tendo como objectivo a prestação de cuidados de saúde.

O Serviço de Patologia Clínica é composto por quatro áreas, nomeadamente: Bioquímica/Imunologia, Microbiologia e Hematologia. O funcionamento destes sectores é assegurado 24 horas por dia por um quadro constituído por médicos, técnicos superiores, técnicos de diagnóstico e terapêutica e administrativos.

Os dados apresentados referem-se a um estudo retrospectivo, por registo efectuado no CHPV/VC no Laboratório de Microbiologia do Serviço de Patologia Clínica entre Março e Maio de 2010. Foram incluídos os exames bacteriológicos de urina provenientes do serviço de urgência, consulta externa e serviços de internamento quer da unidade da Póvoa de Varzim, quer da unidade de Vila do Conde. A cada amostra correspondeu um registo onde se inseriu a idade, sexo, proveniência e o correspondente resultado do exame cultural de identificação da estirpe bacteriana e do padrão de susceptibilidade aos antibiogramas.

3.1 Procedimento laboratorial

Todas as urinas foram semeadas em meio de cultura agar CLED da bioMerieux® com ansa calibrada de 1 µl, traçando-se uma estria longitudinal de uma extremidade à outra da placa e estendendo-se com estrias muito juntas perpendiculares a esta até cobrirem toda a superfície. Sempre que necessário (quando se observam pseudo-hifas no sedimento urinário) foi utilizado em simultâneo a gelose de SGC, utilizando uma pequena porção de produto e com ansa calibrada de 10 µl semear num quadrante o inóculo e estriar em 4 quadrantes. Todas as placas de agar foram incubadas em aerobiose a 35°C durante 24 a 48 horas.

Foi realizado esfregaço de urina, colocando uma gota de urina numa lâmina limpa desengordurada e limpa, deixou-se secar para aderência à lâmina, fixou-se com álcool a 96° e calor (fixa as bactérias à lâmina provocando a sua desidratação e coagulação das proteínas). Foi corado pela técnica de GRAM da bioMerieux®.

Considerou-se uma bacteriúria significativa, nas sementeiras em meio CLED, quando o valor de unidades formadoras de colónias (UFC) foi $\geq 10^5$ /mL.

3.1.1 Identificação das culturas

Para a identificação das culturas foi utilizado o sistema VITEK® 2 Compact™ da bioMerieux®.

As cartas de identificação utilizadas baseiam-se em métodos bioquímicos estabelecidos em substratos recentemente desenvolvidos, que medem a utilização da fonte de carbono, actividade enzimática e resistência. Na carta de identificação de Gram-negativos existem 47 testes bioquímicos e um poço de controlo negativo. Na carta para identificação de Gram-positivos existem 43 testes bioquímicos e um poço de controlo negativo. Na carta de identificação de fungos leveduriformes (YST) existem 48 testes bioquímicos e um poço de controlo negativo.

Das culturas puras obtidas e em solução salina vitek prepara-se uma suspensão com turvação entre 0,55 e 0,65 na escala de McFarland. Esta suspensão é inoculada nas cartas de identificação e os resultados são lidos e interpretados de forma automática pelo equipamento VITEK® 2 Compact™ da bioMerieux®.

3.1.2 Provas de susceptibilidade aos antimicrobianos

A carta do sistema de sensibilidade VITEK® 2 Compact™ é uma tecnologia de teste automatizada baseada na técnica da CMI descrita por MacLowry, Marsh e Gerlach. É essencialmente uma versão miniturizada e abreviada da técnica de dupla diluição para as CMI determinadas pelo método de microdiluição.

Cada carta apresenta 64 micro-poços. Em todas as cartas existe um poço controlo, que contém apenas meio de cultura microbiológico, contendo os restantes poços quantidades conhecidas de um antibiótico específico combinado com um meio de cultura.

Foram utilizadas as cartas da casa comercial bioMerieux® com as seguintes identificações: AST-P586 (Estreptococos); AST-P580 (Estafilococos); AST-N151 (Enterobacteriaceae) e AST-N093 (Pseudomonas).

A suspensão de microrganismos a ser testada deve ser diluída numa concentração padronizada de 0.45% de solução salina antes de ser utilizada para re-hidratar o meio antibiótico na carta. O aparelho monitoriza o crescimento em cada um dos poços da carta durante um período de tempo definido (até 18 horas para bactérias e até 36 horas para leveduras). No fim do ciclo de incubação os valores de CMI são determinados para cada antibiótico contido na carta. De acordo com os resultados obtidos, os isolados foram classificados como: sensível, intermédio ou resistente, relativamente a cada antimicrobiano testado. Neste estudo os resultados expressos como susceptibilidade intermédia foram considerados como resistentes.

Para cada grupo ou espécie em estudo foram testados diversos agentes antimicrobianos, no entanto apenas os mais relevantes são fornecidos como resultado aos clínicos.

Estudou-se a susceptibilidade dos microrganismos isolados aos seguintes antimicrobianos:

- Enterobacteriaceae: Amicacina, Ampicilina, Amoxicilina-Ácido Clavulânico, Ceftazidima, Cefuroxima, Ciprofloxacina, Gentamicina, Imipenemo, Trimetoprim/sulfametoxazol, Tobramicina.
- *Enterococcus spp.*: Ampicilina, Benzilpenicilina, Cefuroxima, Cefuroxima-Axetil, Eritromicina, Gentamicina Alto Nível, Imipenemo, Trimetoprim/sulfametoxazol e Vancomicina.
- *Pseudomonas aeruginosa*: Ceftazidima, Ciprofloxacina, Gentamicina, Nitrofurantoina, Piperacilina-Tazobactam e Tobramicina.

Considera-se uma susceptibilidade reduzida aos antimicrobianos quando temos percentagens inferiores a 80% o que implica antimicrobianos não apropriados para antibioterapia.

3.2 Análise Estatística

A análise estatística foi realizada utilizando a aplicação informática Excel 2010.

IV. Resultados e Discussão

4.1 Caracterização da amostra

Durante o período em curso foram analisadas 874 amostras de urina de indivíduos de ambos os sexos, com idades variável entre 0 e 96 anos de idade e média de idades de 45,3 anos. Foram efectuados exames bacteriológicos de urina dos serviços de internamento: 290 (33.2%), da urgência e urgência pediátrica: 228 (26.1%) e da consulta externa: 356 (40.7%).

Das 874 amostras de urina analisadas 65.7% (595) deram resultados bacteriológicos negativos. Destes, 85.5% (423) correspondem a indivíduos do género feminino e 28.9% (172) a indivíduos do género masculino. Os restantes 31.9% (279) deram resultados bacteriológicos de urina positivos. Destes 73.1% (204) correspondem a indivíduos do género feminino e 26.9% (75) a indivíduos do género masculino, como podemos observar na figura 19.

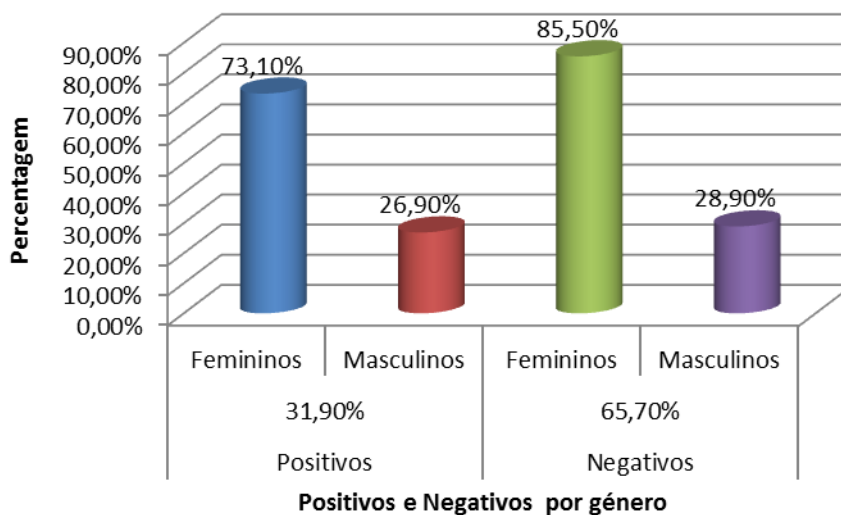


Figura 19 - Percentagem de exames bacteriológicos de urina positivos e negativos distribuídos por género do indivíduo

Embora qualquer indivíduo seja susceptível a ter uma ITU, existem grupos da população que apresentam um maior risco como as crianças, mulheres grávidas e indivíduos de idade avançada (Forman 2002).

No presente trabalho, obteve-se um índice de uroculturas positivas de 279 (31.9%), o que está ligeiramente acima com a prevalência citada na literatura, que refere estar entre 12 a 22% (Delzell and Lefevre 2000).

Do total de uroculturas realizadas neste estudo 71.7% (627) correspondem a indivíduos de género feminino e 28.3% (247) a indivíduos do género masculino (Figura 20), verificando-se que o género feminino é mais susceptível à ITU do que o género masculino. Os resultados obtidos estão de acordo com a literatura que refere maior prevalência de infecções do tracto urinário no género feminino (Lopes and Tavares 2005).

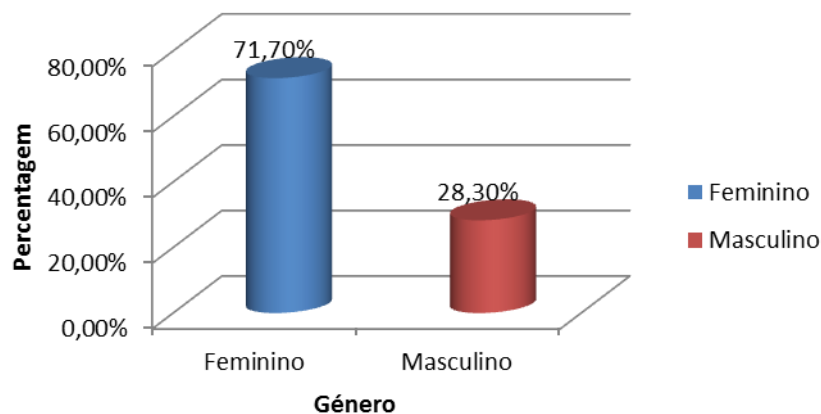


Figura 20 – Percentagem de exame bacteriológico de urina por género

A maior susceptibilidade do género feminino à ITU é devida às condições anatómicas tais como uma uretra mais curta e sua maior proximidade com a vagina e o ânus. Outros factores que aumentam o risco de ITU nas mulheres incluem: episódios prévios de cistite, o acto sexual, o uso de certas geleias espermicidas, o número de gestações, a diabetes e a higiene deficiente, observada com maior frequência em pacientes com piores condições socioeconómicas e obesas (Lopes e Tavares 2005, Horner *et al.* 2006).

As alterações no pH vaginal podem ocorrer quando há alteração da flora vaginal pelo uso de antibióticos e pelo hipoestrogenismo que, habitualmente ocorre na menopausa. Histórias de reincidência de ITU contribuem também para a migração de patogénicos à uretra e bexiga (Heiberg e Schor 2003).

De acordo com Brandino *et al.* (2007), o facto de nos homens existir um maior comprimento uretral, maior fluxo urinário e o factor antibacteriano prostático, fazem com que a ITU ocorra menos no género masculino.

Dos exames bacteriológicos de urina positivos, 27.2% (76) são de indivíduos do género feminino com idade inferior ou igual a 50 anos, enquanto 45.9% (128) tem idade superior a 50 anos. No género masculino com exame bacteriológico positivo 7.9% (22) tem idade inferior ou igual a 50 anos, enquanto 19.0% (53) tem idade superior a 50 anos, tal como podemos observar na figura 21.

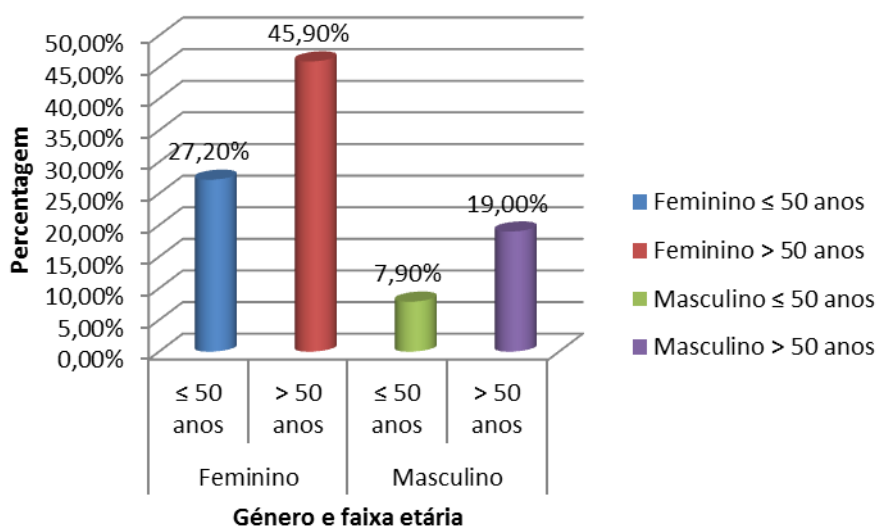


Figura 21 – Percentagem de exames bacteriológicos de urina positivos distribuídos por género e idade do indivíduo

Verificou-se então uma maior incidência de infecção urinária no género feminino 73.1% (204) e no grupo etário com mais de 50 anos 64.9% (181). O aumento de incidência da ITU nesta faixa etária deve-se principalmente a alterações da imunidade e situações associadas com a idade, tais como alterações funcionais do trato genito-urinário, incontinência urinária, menopausa e aumento de instrumentalização urológica. É também a partir desta faixa etária que o consumo de antibióticos se torna mais elevado (Silva *et al.* 2008, Mendo *et al.* 2008).

A alta prevalência de ITU nas populações com idades avançadas deve-se em grande parte ao declínio da função renal, diminuição das defesas urinárias, com o efeito

protector exercido pela micção prejudicado em decorrência do esvaziamento vesical incompleto. Estas alterações associadas à incontinência urinária e fecal, levam ao uso de fraldas ou ao uso frequente de sonda vesical facilitando assim a contaminação do trato urinário por microrganismos da flora comensal intestinal ou genital (Nicolle 2001).

De acordo com a literatura, a prevalência de ITU aumenta em homens com idade acima de 50 anos, provavelmente devido à hipertrofia da próstata benigna, carcinoma prostático e/ou instrumentalização do trato urinário inferior (Bass *et al.* 2003). O presente trabalho também demonstra este padrão na população estudada.

Na faixa etária com idades inferior ou igual a 50 anos existe maior susceptibilidade para aparecimento de cistites não complicadas, o que está de acordo com estudos que mostram que na mulher jovem sexualmente activa e na gestante, sem factores de risco há maior incidência de ITU. Assim, como desde os primeiros meses de vida, durante toda a infância e principalmente na idade pré-escolar as meninas estão mais predispostas a este tipo de infecção (Silva *et al.* 2008,).

4.2 Caracterização da amostra por serviços

Dos exames bacteriológicos de urina efectuados 13.1% (114) são de indivíduos internados e tem resultados positivos e 20.1% (176) tem resultados negativos. 10,9% (95) dos exames bacteriológicos provenientes do serviço de urgência são positivos e 15.2% (133) são negativos. Relativamente aos pedidos da consulta externa, 8.0% (70) são positivos e 32.7% (286) são negativos (Figura 22).

A maior percentagem de resultados positivos encontra-se no serviço de internamento: 13.1%, seguido pelo serviço de urgência: 10.9% e por último a consulta: 8%.

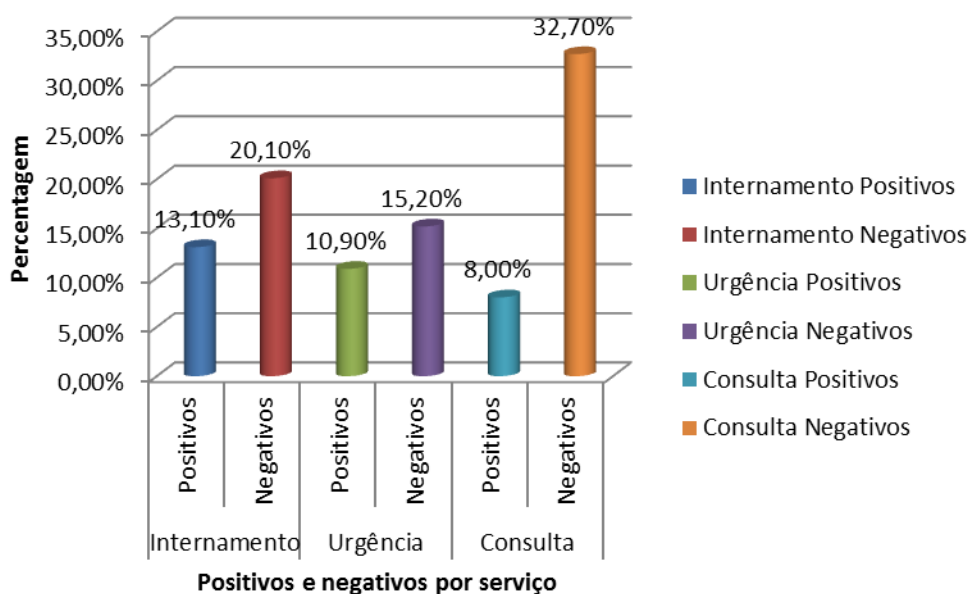


Figura 22 – Percentagem dos exames bacteriológicos de urina positivos e negativos em indivíduos internados, da urgência e da consulta

Tal como foi descrito por vários autores, as ITU são as infecções bacterianas mais comuns, afectando tanto utentes a nível hospitalar como indivíduos da comunidade em geral (Piatti *et al.* 2008).

Os exames pedidos pela consulta externa revelam uma maior percentagem de resultados negativos face aos outros serviços (32.7%). Estes resultados deverão estar relacionados com a grande quantidade de uroculturas que se efectuam como rastreio tanto em grávidas como em indivíduos que realizam controlo pós tratamento (Lopes *et al.* 2005).

O grande número de patologias uretrais que apresentam sintomatologia idêntica às ITU, mas cuja etiologia é não bacteriana pode estar associado ao grande número de resultados negativos nos diferentes serviços (68%) (Lopes *et al.* 2005).

Segundo a literatura as ITU são as infecções nosocomiais mais frequentes (Pires *et al.* 2007)

Pela observação da figura 23 o género feminino apresenta a maior percentagem de exames bacteriológicos de urina positivos em todos os serviços: internamento 27.2% (76), urgência 23.6% (66) e consulta 22.3% (62).

A consulta é o serviço com a percentagem com menos exame bacteriológico de urina positiva na população masculina: 2.9%(8), seguido da urgência: 10.4% (29) e o internamento é o serviço com maior percentagem: 13.6% (38)

Os indivíduos do serviço de internamento com exame bacteriológico de urina positivo 5.3% (15) tem idade inferior ou igual a 50 anos, enquanto 35.5% (99) têm idade superior a 50 anos. Na urgência os indivíduos com exame bacteriológico de urina positivo 18.2% (51) tem idade inferior ou igual a 50 anos, enquanto 15.8% (44) tem idade superior a 50 anos. A consulta apresenta percentagens muito similares para indivíduos com idade inferior ou igual a 50 anos, 11.5% (32), e com idade superior a 50 anos 13.7% (38), como podemos observar na figura 23.

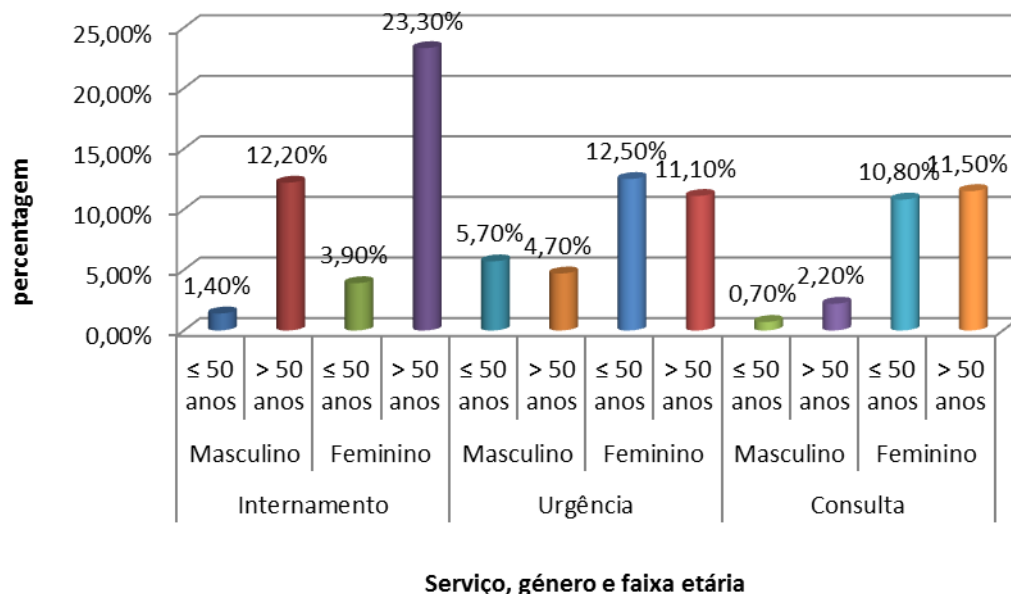


Figura 23 - Percentagem de exames bacteriológicos de urina positivos distribuídos por serviço, género e faixa etária

A ITU no género masculino, no serviço de internamento, apresenta uma percentagem alta, segundo Mendo *et al.* (2008) as ITU podem estar ligadas a obstrução da próstata, cálculo vesical, cateterismo e diabetes, problemas que podem estar associados ao internamento.

O género feminino é mais susceptível a ITU via ascendente, no presente estudo todos os serviços apresentam uma percentagem elevada de ITU no género feminino, com maior incidência de ITU em indivíduos com idade superior a cinquenta anos, segundo a literatura as ITU no idoso estão relacionadas com factores de risco, tais como: imunodeficiência relacionada com a idade, as alterações funcionais e orgânicas do trato genito-urinário, imobilidade e a presença de doenças sistémicas (Pompeo *et al.* 2004).

Na população masculina há maior incidência de ITU na faixa etária com mais de 50 anos, no internamento encontramos 34 (12.2%) indivíduos do género masculino com idade acima de 50 anos que apresentaram ITU. Isto poderá estar relacionado com a alta incidência de patologias do tracto urinário relacionadas com a hipertrofia da próstata (Martins *et al.* 2010).

A maioria dos pacientes idosos apresenta diagnóstico de ITU no momento do internamento, normalmente assintomáticas, porém também pode adquirir a infecção durante o internamento hospitalar, que quase sempre envolve o uso de sondagem vesical (Pompeo *et al.* 2004).

4.3 Etiologia da amostra

Quando analisados os agentes etiológicos causadores de infecção urinária observa-se um predomínio de Enterobacteriaceae e Gram-negativos (Figura 24). Das estirpes identificadas a *E. coli* predomina e foi isolada em 159 (56.8%) urinas, das quais 63 (22.6%) são provenientes da urgência, 55 (19.7%) da consulta externa e 41 (14.6%) do internamento.

O segundo agente mais identificado foi *Candida spp.*, sendo isolado em 32 (11.5%) urinas, das quais 19 (6.8%) eram *Candida albicans*. Isolou-se *Candida spp.* em 30 urinas (10.8%) provenientes do internamento e em 2 urinas (0.7%) do serviço de urgência.

A *Klebsiella spp.* foi isolada em 24 (8.6%) urinas. Destas, 3 (1.1%) foram identificadas como *Klebsiella oxytoca* e em 21 (7.5%) urinas foi identificada *Klebsiella pneumoniae*.

Em 38 (13.6%) urinas foram identificadas outras bactérias Gram-negativas que podem colonizar a zona urogenital, nomeadamente *Proteus mirabilis*, *Pseudomona aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Citrobacter freundii*, *Providencia stuartii*, *Morganella morganii* e *Sphingomonas paucimobilis*.

Nas restantes 26 (9.3%) urinas foram identificadas bactérias Gram-positivas: *Enterococcus spp.*, *Streptococcus agalactiae* e *Staphylococcus aureus*, a espécies predominantes pertencem ao género *Enterococcus* tendo sido isoladas em 15 (5.4%) urinas, maioritariamente do internamento: 10 (3.5%), como podemos observar na figura 24 e tabela 4.

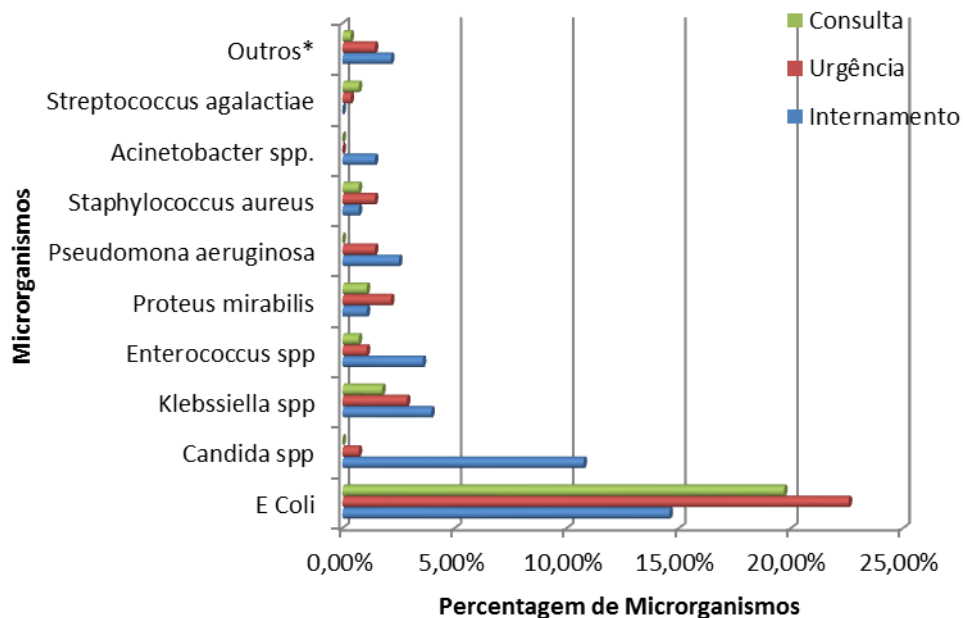


Figura 24 – Microrganismos isolados nos exames bacteriológicos positivos

Estes resultados estão de acordo com outros estudos portugueses (Correia *et al.* 2007, Silva *et al.* 2008, Mendo *et al.* 2008, Martins *et al.* 2010) mostrando *E. coli* como principal responsável por ITU. A *E. coli* pertence à flora normal do intestino e pode contaminar, colonizar e, subsequentemente causar infecções extra-intestinais, sendo um dos principais agentes etiológicos de septicemias, meningites e ITU (Kazmierczak *et al.* 2005).

No presente estudo *E. coli* foi o agente mais comum de ITU do serviço de urgência (22.6%) e da consulta (19.7%). Andreu *et al.* (2005) também relataram *E. coli* (73%) como principal uropatógeno isolado em ITU comunitárias. Entretanto, Bochicchio *et al.* (2003) reportaram *Enterococcus spp.* como o principal agente isolado em ITU de origem comunitária entre pacientes admitidos em Unidades de Politraumatizados.

Segundo a literatura na ITU adquirida em ambiente hospitalar há uma maior diversidade de microrganismos onde predominam as Enterobacteriaceas, com diminuição de frequência de *E. coli* e aumento da frequência de *Proteus mirabilis*, *P. aeruginosa*, *Klebsiela spp.* e *Enterococcus spp.* (Silva *et al.* 2008), o que está de acordo com o presente estudo, onde se verificou uma diminuição de frequência de *E. coli* no internamento em relação à consulta e uma maior frequência de *Proteus mirabilis*, *P. aeruginosa*, *Klebsiela spp.* e *Enterococcus spp.*.

O estudo de Silva *et al.* (2008), cuja recolha de amostras se reportou a várias zonas de Portugal, apresentou uma percentagem de isolamento de *E. coli* superior ao nosso estudo, o mesmo se verificou num estudo da região de Lisboa (Mendo *et al.* 2008), noutra da região de Bragança (Correia *et al.* 2007) e ainda um de um laboratório do Vale do Sousa (Martins *et al.* 2010) (respectivamente 73.3%,63.3% e 68.4% e 73.3% de *E. coli*). Outra diferença a salientar é a hierarquização da etiologia, já que no estudo de Silva *et al.* (2008), Mendo *et al.* (2008) e de Martins *et al.* (2010), *Proteus mirabilis* assume uma posição relevante como segundo microrganismo mais isolado, no estudo de Correia *et al.* (2007) é o quarto microrganismo mais isolado, enquanto no presente estudo é o quinto microrganismo mais frequente apresentando uma percentagem de 4.3%, no entanto, *Candida spp.* é o segundo agente mais isolado nesta amostra enquanto que em todos os outros estudos as infecções de origem fúngica têm um valor residual. Estes dados mostram que a distribuição etiológica pode variar de uma região para outra ou até de hospital para hospital o que confirma a pertinência deste estudo.

Tabela 4 - Frequência dos microrganismos isolados nos exames bacteriológicos de urina por serviço de proveniência

	Cirurgia	Ginec/Obst	Medicina	Ortopedia	Pediatria	Urgência	Consulta	Total
<i>E. Coli</i>	1,77%(5)	0.0(0)	10,3%(29)	0,36%(1)	2,15%(6)	22,57%(63)	19,69%(55)	56,84%(159)
<i>Candida spp</i>	0,72%(2)	0.0(0)	10,03%(28)	0.0(0)	0.0(0)	0,72%(2)	0.0(0)	11,47%(32)
<i>Klebsiella spp.</i>	0.0(0)	0.0(0)	3,96%(11)	0.0(0)	0.0(0)	2,87%(8)	1,77%(5)	8,60%(24)
<i>Enterococcus spp.</i>	0,35%(1)	0.0(0)	2,87%(8)	0,36%(1)	0.0(0)	1,08%(3)	0,72%(2)	5,38(15)
<i>Proteus mirabilis</i>	0.0(0)	0.0(0)	0,36%(1)	0.0(0)	0,72%(2)	2,16%(6)	1,08%(3)	4,32(12)
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	0.0(0)	0,36%(1)	2,16%(6)	0.0(0)	0.0(0)	1,44%(4)	0,0(0)	3,96%(11)
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.0(0)	0.0(0)	0,72%(2)	0.0(0)	0.0(0)	1,44%(4)	0,72%(2)	2,88%(8)
<i>Acinetobacter spp.</i>	0.0(0)	0.0(0)	1,08%(3)	0,36%(1)	0.0(0)	0.0(0)	0.0(0)	1,44%(4)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0.0(0)	0.0(0)	0.0(0)	0.0(0)	0.0(0)	0,36%(1)	0,72%(2)	1,08%(3)
Outros ^a	0,72%(2)	0.0(0)	1,44%(4)	0.0(0)	0.0(0)	1,44%(4)	0,36%(1)	3,96%(11)
Total	3,56%(10)	0,36%(1)	32,92%(92)	1,08%(3)	2,87%(8)	34,08%(95)	25,06%(70)	100%(279)

Pelo que podemos observar na tabela 4 os serviços que apresentaram mais episódios de exame bacteriológico de urina positivos foram o serviço de urgência: 34.1% (95) e o serviço de medicina: 32.9% (92). Nestes serviços o agente predominante foi *E.coli*, sendo o agente mais frequentemente encontrado em ambiente hospitalar, o que está de acordo com a literatura (Pires *et al.* 2007).

Como podemos ver na tabela 3 *Candida spp.* destaca-se com 10.03% (28) de exames microbiológicos positivos no serviço de medicina, correspondendo a quase totalidade de *Candida spp.* (11.47%) encontradas.

Foram isoladas 11 (3.96%) estirpes de *Pseudomonas aeruginosa* e 4 (1.44%) estirpes do género *Acinetobacter* nos exames bacteriológicos de urina, estes microrganismos estão normalmente associados ao ambiente hospitalar, e foram essencialmente provenientes do serviço de medicina. De salientar que 4 (1.44%) das estirpes de *P. aeruginosa* foram provenientes do serviço de Urgência.

O género *Klebsiella* foi também um dos agentes mais frequentemente associado ao serviço de medicina 4.0% (11) e serviço de urgência 2.9% (8) (Tabela 4).

Segundo Almeida *et al.* (2007) entre os agentes mais comuns de bacteriúria hospitalar estão: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Providencia spp.* e *Enterococcus spp.*, sendo *E. coli* a mais frequente. Na tabela 4 podemos observar a prevalência da *E. coli* em praticamente todos os serviços de internamento assim como a presença de vários dos agentes mais comuns referidos por este autor.

A infecção do trato urinário é uma das infecções mais prevalentes na clínica médica, sendo o seu tratamento, na maioria das vezes, iniciado e até completado de maneira empírica. Agravando-se ainda mais pelo facto da infecção urinária causada por leveduras ser importante causa de morbidade (Pires *et al.* 2007).

O exame microscópico do sedimento urinário é um dos principais exames que auxiliam na orientação terapêutica das infecções do trato urinário, pois quando realizado correctamente permite um diagnóstico preciso. Quando a microscopia do sedimento da urina mostrar formas leveduriformes pode-se suspeitar de uma infecção urinária por leveduras (Carvalho *et al.* 2006).

Segundo a literatura a ITU por *Candida spp.* constitui um problema hospitalar crescente. O serviço de Medicina, como podemos verificar na tabela 4, apresentou uma frequência elevada de infecção por *Candida spp.*. A média de idades neste serviço foi elevada (72.3 anos) e a presença de pacientes com doenças crónicas e degenerativas, senilidade e alterações do trato urinário podem apresentar condições frequentemente favoráveis à candidúria. A diabetes Mellitus é a doença que, isoladamente, mais se relaciona com a candidúria. A infecção por *Candida spp.* é favorecida por um sistema imunológico debilitado e/ou por mudanças no trato urinário, incluindo anomalias anatómicas, redução do fluxo e alterações na composição da urina (Oliveira *et al.* 2001).

As ITU por *Candida spp.* ocorrem mais em meio hospitalar e estão normalmente associadas com o surgimento de grande número de procedimentos invasivos, quebrando barreiras de protecção natural; uso intensivo de antibióticos de amplo espectro e a

capacidade de sustentar a vida de pessoas muito debilitadas e susceptíveis a microrganismos oportunistas. Nessas circunstâncias, acrescidas de alterações locais, estão favorecidas a colonização e a infecção fúngica das vias urinárias, em geral causadas por espécies de *Candida spp.* e que eventualmente trazem complicações renais (Oliveira *et al.* 2001).

Segundo Oliveira *et al.* (2001), num estudo prospectivo realizado em hospitais americanos no período 1980-1990, a *Candida spp.* representava o sexto agente que mais frequentemente causava infecção, sendo a infecção urinária a mais prevalente. Outro estudo realizado por Leblebicioglu e Esen (2003) em hospitais da Turquia, revela *E. coli* como o agente mais envolvido em ITU de origem hospitalar (32,4%), seguido pela *Klebsiella spp.* (17%), *Candida spp.* (12,8%) e *P. aeruginosa* (11,7%)

A *P. aeruginosa* destaca-se como agente de grande importância na ITU em pacientes internados em unidades especializadas (Kalsi *et al.* 2003), sendo responsável por infecções oportunistas em pacientes com defesas comprometidas (Ferrareze *et al.* 2007). No presente estudo, o serviço de medicina, é o que apresenta maior número de casos de ITU, sendo 2.9% dos episódios causados por *Pseudomona aeruginosa*.

A *Pseudomona aeruginosa* é um agente infeccioso essencialmente hospitalar, mas de acordo com diferentes autores, está a tornar-se um emergente protagonista das ITU na comunidade nomeadamente, em crianças com menos de 5 anos, em pessoas imunodeprimidas, em doentes algaliados e em infecções pós internamento hospitalar (Blatt e Miranda 2005, Horner *et al.* 2006, Martins *et al.* 2010). Neste sentido é relevante salientar a presença de 1,44% de ITU causadas por este agente no serviço de urgência uma vez que pode reflectir o emergir desta espécie em doentes provenientes de um ambiente não hospitalar. Segundo Ferrareze *et al.* (2007) o uso abusivo e indiscriminado de antimicrobianos pode ser uma das explicações para o aumento da incidência de *P. aeruginosa*.

A presença de cateter urinário pode ser o principal factor de risco na ITU de origem hospitalar (Kalsi *et al.*, 2003). Alguns géneros, como *Proteus spp.* e *Pseudomonas spp.*, apresentam tendência a desenvolverem biofilme, obstruindo o cateter, sendo importante o reconhecimento dessas bactérias, pois os resultados obtidos em cultura podem não

reflectir uma verdadeira bacteriúria, podendo ocorrer falha no tratamento devido à persistência dos microrganismos aderidos às paredes da sonda vesical (Almeida *et al.* 2007).

Torna-se então relevante salientar que todos os cuidados de assepsia são fundamentais nos serviços de internamento onde existe grande manipulação de doentes e de material.

4.4 Estudo de susceptibilidade aos antibióticos

O padrão global de susceptibilidade aos antimicrobianos dos cinco agentes causais mais frequentemente isolados, está representado na tabela 5.

As ITU estão entre as infecções encontradas com maior frequência na prática clínica. Neste contexto, o aumento de estirpes resistentes a antibióticos é um problema grave, que está associado ao uso empírico e por vezes inadequado e desnecessário de antibióticos que potenciam o aparecimento destas resistências. Neste sentido, torna-se importante a escolha do antimicrobiano adequado e o estudo do perfil de susceptibilidade dos microrganismos causadores de ITU em cada instituição (Martins *et al.* 2010)

Relativamente ao estudo de susceptibilidade aos antibióticos a *E. coli* apresentou uma elevada sensibilidade aos aminoglicosídeos (Amicacina com 92.4%, Gentamicina e Tobramicina com 88.1%), às cefalosporinas de 2ª e 3ª geração (Cefuroxima com 85.5% e Ceftazidima com 88.7%) e aos carbapeneme (Imipenemo com 100%).

Para *Klebsiella pneumoniae* encontramos alguma resistência à maioria dos antimicrobianos descritos, (100% resistente à Ampicilina). No entanto obteve elevada sensibilidade à Amicacina (95.2%) que pertence ao grupo dos aminoglicosídeos e óptima sensibilidade ao Imipenemo (100%)

Relativamente a *Proteus mirabilis* obtivemos uma elevada susceptibilidade a todos os antimicrobianos testados com excepção da Nitrofurantoina que confirmou a sua resistência natural.

No género *Enterococcus* encontramos elevadas resistências ao Trimetoprim/Sulfametoxazol, à Cefuroxime-axetil, Cefuroxima e à Eritromicina, mas obtivemos elevada sensibilidade ao Imipenemo (93.3), Nitrofurantoina (93.3) e Vancomicina (100%).

Quanto à *Pseudomona aeruginosa* os antimicrobianos que promovem maior sensibilidade são os aminoglicosídeos (Gentamicina e Tobramicina com 90.9%). Encontramos elevada resistência à Nitrofurantoina.

Tabela 5 - Padrão de susceptibilidade aos antimicrobianos dos principais microrganismos isolados

	<i>E. coli</i> (n=159)	<i>K. pneumoniae</i> (n=21)	<i>Enterococcus spp</i> (n=15)	<i>P. mirabilis</i> (n=12)	<i>P. aeruginosa</i> (n=11)
Amicacina	92,4%	95,2%		100,0%	
Amoxicilina/CA	74,8%	71,4%		100,0%	
Ampicilina	44,6%	0,0%	66,7%	83,3%	
Ceftazidima	88,7%	71,4%		100,0%	45,5%
Cefuroxima	85,5%	61,9%	0,0%	100,0%	
Ciprofloxacina	74,8%	42,9%		100,0%	45,5%
Gentamicina	88,1%	61,9%		91,7%	90,9%
Imipeneme	100,0%	100,0%	93,3%	100,0%	
Tobramicina	88,1%	52,4%		91,7%	90,9%
Trimetoprim/sulfa	76,1%	52,4%	0,0%	91,7%	
Nitrofurantoina	98,7%	42,9%	93,3%	0,0%	0,0%
Piperacilina/tazobactam					45,5%
Benzilpenicilina			66,7%		
Cefuroxime-Axetil			0,0%		
Eritromicina			0,0%		
Gentamicina Alto Nível			53,3%		
Vancomicina			100,0%		

Em relação ao padrão de susceptibilidade aos antimicrobianos apresentados pelos microrganismos isolados de indivíduos internados, em relação aos da consulta e da urgência, verificou-se que os microrganismos isolados no internamento apresentavam uma maior resistência aos antimicrobianos em geral (Tabela 6).

Os níveis mais altos de resistência bacteriana no internamento podem estar relacionados com doenças graves que necessitam de internamento mais prolongado e antibioterapia (Pompeo *et al.* 2004).

Tabela 6 - Padrão de susceptibilidade aos antimicrobianos dos principais microrganismos isolados provenientes dos diferentes serviços

	<i>E. coli</i>			<i>K. pneumoniae</i>			<i>Enterococcus spp</i>			<i>P. mirabilis</i>			<i>P. aeruginosa</i>		
	Interno (n=41)	Urgência (n=63)	Consulta (n=55)	Interno (n=9)	Urgência (n=7)	Consulta (n=5)	Interno (n=10)	Urgência (n=3)	Consulta (n=2)	Interno (n=3)	Urgência (n=6)	Consulta (n=3)	Interno (n=7)	Urgência (n=4)	Consulta (n=0)
Amicacina	80,5%	92,1%	100,0%	88,9%	85,7%	80,0%				100,0%	100,0%	100,0%			
Amoxicilina/CA	68,3%	76,2%	78,2%	88,9%	71,4%	40,0%				100,0%	100,0%	100,0%			
Ampicilina	31,7%	50,8%	47,2%	0,0%	0,0%	0,0%	50,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	82,0%			
Ceftazidima	75,6%	92,1%	94,5%	88,9%	71,4%	60,0%				100,0%	100,0%	100,0%	42,9%	75,0%	
Cefuroxima	70,7%	90,5%	90,9%	77,8%	57,1%	60,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%			
Ciprofloxacina	51,2%	81,0%	85,5%	22,2%	100,0%	80,0%				100,0%	100,0%	100,0%	42,9%	50,0%	
Gentamicina	70,7%	90,5%	98,1%	44,4%	85,7%	80,0%				100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	75,0%	
Imipeneme	100%	100%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	80,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%			
Tobramicina	70,7%	90,5%	98,1%	44,4%	57,1%	60,0%				91,0%	100,0%	100,0%	100,0%	75,0%	
Trimetoprim/sulfa	63,4%	81,0%	80,0%	77,8%	57,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	91,0%	100,0%			
Nitrofurantoina	82,9%	85,2%	100,0%	22,2%	42,9%	40,0%	80,0%	100,0%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
Piperacilina/tazobactam													57,1%	50,0%	
Benzilpenicilina							50,0%	66,7%	100,0%						
Cefuroxime-Axetil							0,0%	0,0%	0,0%						
Eritromicina							0,0%	0,0%	0,0%						
Gentamicina Alto Nível							40,0%	66,7%	100,0%						
Vancomicina							100,0%	100,0%	100,0%						

Para a escolha do antimicrobiano, deve-se ter em consideração se este possui eficácia clínica frente a um grupo de bactérias, os custos, e ainda a prevalência de resistência. Segundo Naber *et al.* (2006), não é recomendada a utilização de determinado fármaco quando este apresenta 20% de resistência local.

Segundo Pires *et al.* (2007), diante da grande incidência de falha terapêutica e visto que o tratamento inicial é empírico, impõe-se a cada serviço o conhecimento da prevalência e frequência dos agentes e também o perfil de sensibilidade dos microrganismos aos antimicrobianos mais utilizados na prática clínica, buscando assim a otimização do tratamento e a redução do aparecimento de novas resistências.

O perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos indicou Vancomicina como um dos melhores agentes antibacterianos frente aos cocos Gram-positivos. Já com os bacilos Gram-negativos mais envolvidos nas ITU, a Amicacina apresentou boa actividade contra as Enterobacteriaceas mais envolvidas. A *E. coli* apresentou uma elevada resistência à Ampicilina, isso, em parte, pode ser justificado pela sua utilização preferencial pelos clínicos.

Segundo Pires *et al.* (2007) depois de uma década de uso na terapia da ITU não complicada, as quinolonas (entre elas a Ciprofloxacina) têm mantido boa actividade

contra *Escherichia coli* e outras bactérias implicadas na etiologia da ITU, elevando o sucesso no tratamento. No nosso estudo, o padrão de sensibilidade é baixo para os indivíduos internados, mas apresenta uma boa actividade para os indivíduos da consulta e urgência (Tabela 6).

Verificou-se uma elevada resistência de *E. coli* e de *Klebsiella spp.* à Ampicilina nas uroculturas avaliadas, desaconselhando-se a sua utilização empírica no tratamento de infecção do trato urinário. A Ampicilina associada a um aminoglicosídeo é recomendada para tratamento da pielonefrite em muitos países (Magalhães *et al.* 2008)

Segundo Magalhães *et al.* 2008 as fluoroquinolonas (Ciprofloxacina) representam outra classe de antimicrobiano considerado eficiente para o tratamento de infecção urinária. O presente estudo revelou resistência a este antimicrobiano em indivíduos internados.

Por outro lado, a Nitrofurantoína demonstrou ser uma boa alternativa para o tratamento da cistite, pois a *E. coli* foi resistente em apenas 1,3% dos casos a esse antimicrobiano. A nitrofurantoína, além de ser uma droga de baixo custo, deve ser considerada opção terapêutica em gestantes, já que as fluorquinolonas são contra indicadas nessas pacientes (Magalhães *et al.* 2008). No entanto, neste estudo, sugere-se a não utilização de nitrofurantoína, dada a resistência encontrada, em *P. mirabilis*, *Klebsiella spp.* e *P. aeruginosa*.

Duarte *et al.* (2002) estudaram infecções urinárias em grávidas e observaram percentagens de sensibilidade baixa à Ampicilina (60.6%) e elevada à Cefuroxima (95.5%). Os autores referem a necessidade de avaliação periódica do padrão de sensibilidade dos agentes etiológicos aos antimicrobianos e recomendam o uso de Cefuroxima como o antimicrobiano de escolha para ITU em grávidas.

O Imipenemo e a Amicacina apresentam um amplo espectro e uma elevada actividade antimicrobiana em espécies de Enterobacteriaceae (ver tabela 6). Por esse motivo são antimicrobianos que podem ser usados no tratamento empírico de ITU. São antimicrobianos cuja via de administração é endovenosa e/ou intramuscular o que restringe um pouco a prescrição em ambulatório (Mims *et al.* 2004).

V. Conclusão

A partir da pesquisa realizada podemos concluir que estudos de determinação de microrganismos mais prevalentes são importantes, pois a prevalência dos microrganismos pode oscilar de acordo com inúmeras variáveis, como idade, género e proveniência (Martins *et al.* 2010). Neste estudo concluiu-se que as ITU são mais frequentes no género feminino, em pacientes internados com idade > 50 anos e em amostras provenientes do internamento de medicina.

Verificou-se que a *Escherichia coli*, foi o microrganismo mais prevalente nos vários serviços estudados, sendo o seu perfil de sensibilidade muito importante na escolha do tratamento. Segundo os resultados obtidos neste estudo, verifica-se que para o ambulatório podem-se usar empiricamente as cefalosporinas (Cefuroxima) ou Nitrofurantoína por serem de administração oral, e terem uma melhor aceitabilidade e adesão ao tratamento por parte do utente. Nos casos mais graves, em que é necessário administração parental, os aminoglicosídeos (Amicacina, Gentamicina e Tobramicina) e o Imipenemo apresentam bastante actividade contra este microrganismo.

O outro microrganismo mais comum e com mais relevância no serviço de medicina foi *Cândida Spp.* No entanto, é norma do serviço de microbiologia não efectuar o teste de sensibilidade antifúngico nestas situações. Por conseguinte foi uma limitação deste estudo a inexistência de dados relativos a estes padrões de sensibilidade.

Com os testes de sensibilidade a antimicrobianos podemos descobrir e avaliar o perfil de susceptibilidade de cada microrganismo, permitindo assim um tratamento mais adequado e diminuição da reinfeção.

Estudos como este são ainda fundamentais para orientar os profissionais da área da saúde, particularmente para a importância da prevenção/diminuição das infecções nosocomiais do trato urinário no ambiente hospitalar.

Segundo Sequeira (2004) “o controlo das resistências passa por 3 estratégias fundamentais: programas eficazes de controlo da infecção; vigilância epidemiológica; e optimização da utilização de antibióticos (antibiótico necessário, o mais estreito espectro, concentração correcta, momento oportuno, via segura, doente certo, e alternativa mais barata, determinando a existência de uma “política de antibióticos”).

Para controlar adequadamente as resistências à escala global é necessário uma tomada de consciência generalizada, reconhecimento e estudo do problema, e uma abordagem multidisciplinar”

A *Escherichia coli* apresenta-se como principal microrganismo causador de ITU, e apesar de se mostrar sensível à maioria dos antimicrobianos de uso comercial é importante promover acções para a prevenção da disseminação deste microrganismo.

No futuro seria útil fazer um estudo molecular das estirpes hospitalares mais frequentes com o objectivo de determinar se estamos perante a mesma estirpe em vários doentes (infecção nosocomial cruzada) ou perante estirpes multirresistentes diferentes.

VI. Bibliografia

- Almeida MC, Simões MJS, Raddi MSG.** 2007. Ocorrência de infecção urinária em pacientes de um hospital universitário. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.* 28(2):215-219.
- Andrade MJ, Trêpa A, Castro A, Gonçalves S.** 2009. Caracterização das Infecções Urinárias Numa Unidade de Lesões Medulares. *Acta Médica Portuguesa.* 22:215-222.
- Andreu A, Alós JI, Gobernado M, Marco F, de la Rosa M, Garcia-Rodriguez JA.** 2005. Etiología y sensibilidad a los antimicrobianos de los uropatógenos causantes de la infección urinária baja adquirida en la comunidad. Estudio nacional multicéntrico. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 23:4-9.
- Anglada RR.** 1997. *Microbiologia Sanitária y Clínica.* Editorial Sintese. Madrid.
- Bass PF, Jarvis JAW, Mitchel CK. 2003. Urinary tract infections. *Prim.* 30:41-61.
- Blatt JM, Miranda MC.** 2005. Profile of the microorganisms which cause of urinary tract infections in interned patients. *Rev Panam Infectol.* 7(4):10-14.
- Bohicchio GV, Joshi M, Shih D, Bohicchio K, Tracy K, Scalea TM.** 2003. Reclassification of urinary tract infections in critically ill trauma patients: a time-dependent analysis. *Surg Infect.* 4:379-385.
- Brandino BA, Piazza JFD, Piazza MCD, Cruz LK, Oliveira SBM.** 2007. Prevalência e Factores Associados à Infecção do Trato Urinário. *NewsLab.* 83ª Ed. 166-173.
- Bruschini H, Carneiro KS, Carrerete FB, Araújo JFC, Pompeo ACL.** 2004. Infecção do Trato Urinário Complicada. Sociedade Brasileira de Urologia Colégio Brasileiro de Radiologia. projecto Directrizes.
- Camargo ILBC, Maschieto A, Salvino C, Darini ALC.** 2001. Diagnóstico bacteriológico das infecções do trato urinário: uma revisão técnica. *Medicina Ribeirão Preto.* 34(1):70-78.
- Carvalho GF, Rocha LCA, Monti, PR.** 2006. Urocultura e exame comum de urina: considerações sobre sua coleta e interpretação. *Revista da AMRIGS.* 50(1):59-62.
- Carvalho NS.** 2004. Infecção Urinaria na Mulher. *Ver. Prática Hospitalar.* 32(6).
- Correia C, Costa E, Peres A, Alves M, Pombo G, Estevinho LM.** 2007. Etiologia das Infecções do Trato urinário e sua Susceptibilidade aos Antimicrobianos. *Acta Med. Port.* 20: 543-549.

- Costa L, Príncipe P.** 2005. Infecção do Tracto Urinário. Rev Port Clin Geral. 21:219-225.
- Coutinho HDM.** 2005. Infecções Urinárias por Enterobacteriaceas. Rev. Medica Ana Costa. 10(1).
- D'Ippolito G, Jr. AL, Bori ML, Filho MMG, Hartmann LGC, Wolosker AMB.** 2005. Pielonefrite aguda: classificação, nomenclatura e diagnóstico por imagem. Rev. Imagem. 27(3):183-194.
- Delzell JE, Lefevre ML.** 2000. Urinary tract infections during pregnancy. American Family Physician. 61(3):713-721.
- Denis LK.** 2006. Harrison Medicina Interna. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil Lda. 16ª Ed. 1797-1804.
- Douglas CR.** 2000. Tratado de Fisiologia Aplicada às Ciências da Saúde. Rose Editorial São Paulo. 4ª Ed.
- Duarte G, Marcolin AC, Gonçalves CV.** 2002. Infecção Urinária na Gravidez: Análise dos Métodos para Diagnóstico e do Tratamento. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. 24(7):471-477.
- Esmerino LA, Gonçalves LG, Scheleski ME.** 2003. Perfil de Sensibilidade Antimicrobiana de Cepas de *Escherichia coli* Isoladas de infecções urinárias comunitárias. Cien. Biol. Saúde. 54:91-96.
- Ferrareze MVG, Leopoldo VC, Andrade D, Silva MFI, Haas VJ.** 2007. *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente em unidade de cuidados intensivos: desafios que procedem?. Acta Paul Enferm. 20(1):7-11.
- Forman B.** 2002. Epidemiology of urinary tract infection: incidence, morbidity and economic costs. Am J Med. July 8. 5s-13s. 113(1A).
- Frédéric L.** 1999. Les infections urinaires de la femme. John Libbey Eurotext Paris.
- Gonzalez H.** 2005. Enfermagem em Ginecologia. Ed. Senac. São Paulo. 11ª Ed. 69-83.
- Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Çek M, Naber KG, Tenke P, Wagenlehner F.** 2010. Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology.
- Guerra B, Soto S, Cal S, Mendonza C.** 2000. Antimicrobial resistance and spread of class 1-Integrins among *Salmonella* Serotypes. Antimicrob Agent Chemother. 44(8):2166-2169.

- Guidoni EBM, Toporovski J.** 2001. Urinary infection in adolescents. *Jornal de pediatria* 77(2):S165-S169.
- Guyton A, Hall JE.** 1999. *Tratado de Fisiologia Médica*. Guanabara koogan, Rio de Janeiro. 9º Ed. 26:293-302.
- Hasenack BS, Marquez AS, Pinheiro EHT, Guilherme RL, Frasson FT, Avelar GS.** 2004. Dysuria and polaciuria: really a suggestive symptom of urinary tract infection?. *Rev. Bras. Anal. Clin.* 36(3):163-166.
- Heilberg IP, Schor N.** 2003. Abordagem diagnóstica e terapêutica na infecção do trato urinário. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 49(1):109-116.
- Hinrichsen SC, Amorim MMR, Souza ASR, Costa A, Hinrichsen MGML, Hinrichsen SL.** 2009. Profile of microorganisms found in urocultures after urinary catheterization in patients undergoing elective gynecological surgery. *Rev. Bras. Saúde Mater. Infant. Recife.* 9 (1):77-84.
- Horner R, Vissotto R, Mastella A, Salla A, Meneghetti B, Forno NLFD, Righi RA, Oliveira LO.** 2006. Prevalência de Microorganismos em Infecções do Trato Urinário de pacientes atendidos no Hospital Universitário de Santa Maria. *Rev. Bras. Anal. Clin.* 38 (3):147-150.
- Jawetz ME.** 2005. *Microbiologia Médica*. Mc Graw Hill. Rio de Janeiro: 22ª Ed. 121-143.
- Kalsi J, Arya M, Wilson P, Mundy A.** 2003. Hospital-acquired urinary tract infection. *Int J Clin Pract.* 57:388-91.
- Kazmierczak A, Giovelli FH, Goulart LS.** 2005. Caracterização das Infecções do Trato Urinário Diagnosticadas no Município De Guarani das Missões. *RSRBAC.* 37(4):205-207.
- Knobel E, Laselva CR, Junior DFM.** 2006. *Terapia Intensiva – Enfermagem*. São Paulo. Ed. Ateneu.
- Krieger JN.** 2002. Urinary Tract Infections: What's New?. *Medical Image Analysis.* 168(6):2351-2358.
- Kunin C.** 1997. *Urinary Tract Infections: Detection, Prevention, and Management*. Baltimore Md: Williams & Wilkins. 5ª Ed.
- Lenz LL.** 2006. Bactériuria Assintomatica. *Arq Catarinenses de Medicina.* 35(4):7-10.
- Lizama M, Luco M, Reichhard C, Hirsch T.** 2005. Infección del tracto urinario en un servicio de urgencia pediátrico: frecuencia y características clínicas. *Rev Chil Infec.* 3(22):235-41.

- Lopes HV, Tavares W.** 2005. Diagnóstico das infecções do trato urinário. Rev. Assoc. Med. Bras. 51(6):301-312.
- Lucchetti G, Silva AJ, Ueda SMY, Perez MCD, Mimica LMJ.** 2005. Analysis of the frequency and antimicrobial susceptibilities to urinary tract infections agents in chronic catheterized patients. J Bras Patol Med Lab. 41(6):383-389.
- Machado BM, Pahl MMC, Betta SL, Ejzenbeng B, Baldacci E, Okay Y.** 1995. Analysis of the Diagnostic Methods for Urinary Tract Infections. São Paulo. 17(1):42-47.
- Madigan MT, Martinko JM, Dunlap PV, Clark DP.** 2008. Brock Biology of Microorganisms. 12th Edition.
- Magalhães V, Farias RB, Agra G, Lima ALMA.** 2008. Etiology and bacterial resistance profile of urinary tract infection in women older than 18. Recife Brazil.
- Manual de Procedimentos de Microbiologia do Serviço de Patologia Clínica do CHPV/VC.** 2008.
- Martins F, Vitorino J, Abreu A.** 2010. Avaliação do Perfil de Susceptibilidade aos Antimicrobianos de Microrganismos isolados em urinas na Região do Vale do Sousa e Tâmega. Acta Med Port. 23:641-646.
- Mendo A, Antunes J, Costa MC.** 2008. Frequência de Infecções Urinárias em Ambulatório. Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde. 5(2):216-223.
- Mims CA, Playfair JHL, Roitt IM, Wakelin R, Williams RW.** 2004. Medical Microbiology. São Paulo. Manole 3ª Ed.
- Moblely HL.** 2000. Virulence of two primary uropathogens. ASM News. 66(7):403-410.
- Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH.** 1999. Manual of clinical Microbiology. 7 Ed. ASM PRESS Washington DC.
- Naber KG, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Çek M, Grabe M, Lobel B, Palou J, Tenke P.** 2006. Guidelines on The Management of Urinary and Male Genital Tract Infections. European Association of Urology.
- Neto Jr. R.N.** 1999. Urologia prática. 4 Ed. São Paulo. Atheneu.
- Neto OMV.** 2003. Infecção do trato urinário. Medicina, Ribeirão Preto. 36: 365-369.
- Newton SC.** 2004. Infecções urinárias na Mulher. Prática Hospitalar. ISSN1679-5512. Ano VI-32.
- Nicolle LE.** 2001. Urinary tract infections in long-term-care facilities. Infect Control Hosp Epidemiol. 22(3):167-74.

- Oliveira RDR, Maffei CML, Martinez R.** 2001. Infecção urinária por leveduras do género *Candida*. Rev Ass Med Brasil. 47(3):231-235.
- Palma PCR, Dambros M.** 2002. Cistites na Mulher. Rev. Brasileira de Medicina. 346-350.
- Perez M.** 2003. Classificação Geral e Quadro Clínico. Internacional Braz J. Urologia. 29:3-6.
- Piatti GMA, Balistreri M, Schito A.** 2008. Virulence Factors in Urinary Escherichia coli Strains: Phylogenetic Background and Quinolone and Fluoroquinolone Resistance. Journal of Clinical Microbiology. 46(2):480-487.
- Pina E.** 2004. Recomendações para a Prevenção da Infecção do Trato Urinário. PNCI-INSA.
- Pires MCS, Frota KS, Júnior POM.** 2007. Prevalence and bacterial susceptibility of community acquired urinary tract infection in University Hospital of Brasília, 2001 to 2005. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 40 (6).
- Pompeo ACL, Pompeo AMSF, Rocha LCA, Carrerette FB, Araújo JFC, Carneiro KS.** 2004. Infecção do Trato Urinário no Idoso. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Projecto Directrizes. 1-8.
- Ralpf P, Magnus F.** 2002. The impact of heterogeneity on the diagnosis and treatment of interstitial cystitis. Braz Jor Urol. 28(1):10-19.
- Ribas CS.** 2006. ¿Antibióticos, ayer, hoy y mañana...?. Revista Química Viva. Nº 2 5:63-77.
- Rodrigues F, Alves AF, Lemos L.** 2006. Infecções Urinárias Diagnosticadas num Serviço de Urgência: dados microbiológicos e implicações na terapêutica e profilaxia. Acta Pediátrica Portuguesa. 1(37):5-8.
- Sachais B, Edelstein P.** 2007. Antimicrobial Susceptibility testing. What does it mean?. University of Pennsylvania Medical Center Guidelines for antibiotic use.
- Sato AF, Svidzinski AE, Consolaro MEL, Boer CG.** 2005. Urinary nitrite and urinary-tract infection by gram-positive cocci. J. Bras. Patol. Med. Lab. 41(6):397-404.
- Sequeira M.** 2008. Resistência aos antibióticos: O uso inadequado dos antibióticos na prática clínica. Revista de la OFIL. 14(1):45-68.
- Silva A, Machado P, Rodrigues V, Duarte A.** 2008. Bactérias Uropatógenicas Identificadas de Cistites não Complicadas de Mulheres na Comunidade. Acta Urológica. 25(3):9-14.

- Silva CHPM, Lins AP, Souza DR, Cruz CSO, Bergamaschi GC.** 2005. Development and evaluation of a chemical preservative for microbiological and routine urinalysis of urine samples. *RBAC.* 37(3):137-147.
- Sousa JC.** 2006. Manual de Antibióticos Antibacterianos. Univ. Fernando Pessoa. 2ª Edição.
- Souto CAV, Dias BS.** 2003. Infecção do Trato Urinário por Fungos. *International Brazilian Journal of Urology.* Rio de Janeiro. 29(3):56-59.
- Souza ACS, Mendonça AP, Fernandes MSC, Azevedo JMR, Silveira WCR.** 2003. Lavagem das mãos: adesão dos profissionais de saúde em uma unidade de terapia intensiva neonatal. *Acta Scientiarum Health Sciences.* 25(2):14-153.
- Souza ACS, Tipple AFV, Barbosa JM, Pereira MS, Barreto RASS.** 2007. Urinary catheterism: knowledge and adherence to the control of infection by the nursing professionals. *Revista Eletrônica de Enfermagem.* 9(3):724-735.
- Souza MHL, Elias DO.** 2006. Fundamentos da Circulação Extracorporia. *Fisiologia Renal.* 2(5):90-102.
- Stamm AMNF, Forte DY, Sakamoto KS, Campos ML, Cipriano ZM.** 2006. Cateterização Vesical e Infecção do Trato Urinário: estudo de 1.092 casos. *Arquivo Catarinenses de Medicina.* 35(2):72-77.
- Stone SC, Mallon WK, Childs JM, Docherty SD.** 2005. Emphysematous Pyelonephritis: clues to rapid diagnosis in the Emergency. Department. *J Emerg Med.* 28(3):315-319.
- Summers AO.** 2006. Genetic Linkage and Horizontal Gene Transfer, the Roots of the Antibiotic Multi-Resistance Problem. *Animal Biotechnology.* ISSN1049-5398.17(2):125-135.
- Tambyah PA, Halvorson K, Maki DG.** 1999. A prospective study of the pathogenesis of catheter-associated urinary tract infection. *Mayo Clin Proc.* 74:131-136.
- Tambyah PA, Maki DG.** 2000. The Relationship Between Pyuria and Infection in Patients With Indwelling Urinary Catheters: A Prospective Study of 761 Patients. *Arch Intern Med.* 13. 160(5):673-677.
- Tenover FC.** 2006. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in Bacteria. *The American Journal of Medicine.* 119(6A) S3-S10.
- Thompson RB, Jr, Miller JM.** 2003. Specimen Collection, Transport, and processing: Bacteriology in *Manual of Clinical Microbiology, Manual of Clinical Microbiology.* Washington, D.C.R American Society for Microbiology. 8ª Ed. 320-321.

- Tiba MR, Nogueira GP, Leita DS.** 2009. Study on virulence factors associated with biofilm formation and phylogenetic groupings in *Escherichia coli* strains isolated from patients with cystitis. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 42(1):58-6
- Tortora GJ, Grabowski SR.** 2003. *Corpo Humano: Fundamentos de Anatomia e Fisiologia.* Porto Alegre: Artmed. 4ªEd. 486-507.
- Vignoli R, Seija V.** 2006. Principales mecanismos de resistencia antibiótica. Universidad de la República Facultad de Medicina Departamento de Bacteriología y Virología. 2ªEd. 35:649-662.
- Vítor O, Amaral J, Ferraz L.** 2005. HBP e prostatite. *Rev Port Clin Geral.* 21:201-207.
- Walsh C.** 2000. Molecular mechanisms that confer antibacterial drug resistance. *Rev. Nature.* 406:775-781.
- Yoshida CS, Irie MMT, Pádua RAF, Boer CG, Siqueira VLD, Consolaro MEL.** 2006. Analysis of the acting of the test of nitrite of the test strip of urine for screen of the urinary tract bacterial infection. *Rev. Bras. Anal. Clin.* 38(4):255-258.