

Ana Isabel Soares de Matos

Patogénese da Infecção Urinária

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto 2012

Ana Isabel Soares de Matos

Patogénese da Infeção Urinária

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto 2012

Ana Isabel Soares de Matos

Patogénese da Infecção Urinária

(Ana Isabel Soares de Matos)

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Resumo

A infecção do trato urinário (ITU) ocorre frequentemente no humano. É mais prevalente no sexo feminino, mas também acomete pacientes do sexo masculino principalmente quando associada à manipulação do trato urinário e à disfunção prostática. A ITU pode ser classificada quanto à localização em ITU baixa (cistite) e ITU alta (pielonefrite) e quanto à presença de fatores de risco em ITU não complicada e ITU complicada. Os agentes etiológicos mais frequentemente envolvidos com ITU adquirida na comunidade são, em ordem de frequência: a *Escherichia coli*, o *Staphylococcus saprophyticus*, espécies de *Proteus* e de *Klebsiella* e o *Enterococcus faecalis*. A presença de infecção, bem como a sua extensão, depende da interação entre fatores de virulência do microrganismo, defesas do hospedeiro e tamanho do inóculo. Os sinais e sintomas associados à ITU incluem polaciúria, urgência miccional, disúria, hematúria e piúria. A escolha de terapia antimicrobiana para a ITU varia de acordo com a apresentação da infecção, hospedeiro e agente. Estratégias envolvendo diferentes esquemas terapêuticos de acordo com grupos específicos de pacientes maximizam os benefícios terapêuticos além de reduzir os custos, as incidências de efeitos adversos e o surgimento de microrganismos resistentes.

Palavras-Chave: Infecção do trato urinário, etiologia, fatores de virulência

Abstract

A urinary tract infection (UTI) occurs frequently in human. It is more prevalent in females but affects males especially when associated with manipulation of the urinary tract and prostate dysfunction. The UTI can be classified according to location in lower UTI (cystitis) and high UTI (pyelonephritis) and according to the presence of complicating factors in uncomplicated UTI and complicated UTI. The etiologic agents most frequently involved with community-acquired UTI are in order of frequency: *Escherichia coli*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Proteus* species and *Klebsiella* and *Enterococcus faecalis*. The presence of infection and their extent depends on the interaction between factors of virulence of the microorganism host defenses and inoculum size. The signs and symptoms associated with UTI include urinary frequency, urinary urgency, dysuria, hematuria and pyuria. The choice of antimicrobial therapy for the ITU varies with the introduction of infection, host and agent. Strategies involving different treatment regimens according to specific patient groups maximize the therapeutic benefits and reduce costs, the incidence of adverse effects and the emergence of resistant microorganisms.

Keywords: Urinary tract infection, etiology, virulence factors

Agradecimentos

O meu primeiro agradecimento é dirigido ao Prof. Doutor João Carlos Sousa pela disponibilidade que demonstrou em orientar este trabalho, pela sua experiência e pelo apoio que me concedeu. Obrigado à minha família pelo apoio que me deram. Um beijinho especial para a minha filha. A todos vocês dedico este trabalho!

Índice

1. Introdução	1
2. Sistema Urinário	2
2.1. Formação da Urina	3
3. Definição e classificação de infecções urinárias	4
4. Epidemiologia	7
5. Mecanismos de defesa do trato urinário	8
5.1. Regiões uretral e periuretral	8
5.2 Urina	8
5.3 Bexiga	8
5.4 Rim	9
5.5 Mecanismo Imunitários	10
5.6 Proteína de Tamm-Horsfall	10
6. Fatores de risco	11
6.1 Obstrução do trato urinário	12
6.2 Cateterização urinária	14
6.3 Gravidez	14
6.4 Diabetes Mellitus	15
6.5 Prostatismo	15
6.6 Menopausa	16
6.7 Transplante renal	16
6.8 Eliminação disfuncional	16
6.9 Bexiga neurogénica	16
6.10 Alterações genéticas	17
6.11 Antecedentes de ITU precoce	17
6.12 Crianças não circuncisadas	17
6.13 Refluxo vesicoureterico	17
7. Etiologia	19
7.1 Vias de infecção	20
7.2 Mecanismos de patogénese	21
7.3 Fatores de virulência	22
8. Diagnóstico	29
9. Tratamento	30

9.1 Resistência aos antibióticos	38
9.2 Problema das Interações.....	40
10. Vacina oral	42
11. Custos das infecções urinárias	43
Considerações Finais	44
Bibliografia.....	45

Índice de Figuras

Figura 1: Representação esquemática do Sistema Urinário	2
Figura 2: Etapas da Formação da Urina	3
Figura 3: Representação esquemática de uma cistite	4
Figura 4: Representação esquemática da bexiga	9
Figura 5: Representação esquemática de um rim	9
Figura 6: Fatores de risco para infecção urinária	11
Figura 7: Obstrução do trato urinário	12
Figura 8: Representação esquemática do processo de cateterização urinária	14
Figura 9: Representação esquemática de um carcinoma da próstata	15
Figura 10: Representação esquemática dos graus do RVU	18
Figura 11: Vias de infecção do trato urinário	20
Figura 12: Representação do flagelo da bactéria <i>E.coli</i>	22
Figura 13: Representação esquemática da cápsula bacteriana	23
Figura 14: Adesão de uma bactéria através das fímbrias à superfície de eritrócitos	24
Figura 15: Célula do trato urinário com bactérias aderentes	25
Figura 16: Representação de fímbrias bacterianas	25
Figura 17: Esquema representativo das fímbrias tipo 1 e fímbrias P	26
Figura 18: Biossíntese do Peptidoglicano	30
Figura 19: Estrutura química da Fosfomicina	31
Figura 20: Estrutura química da Vancomicina	31
Figura 21: Estrutura química das classes dos antibióticos β -lactâmicos	32
Figura 22: Estrutura química da Estreptomicina	33
Figura 23: Estrutura química da Ciprofloxacina	33
Figura 24: Estrutura química das Sulfonamidas	34
Figura 25: Estrutura química do Trimetoprim	34
Figura 26: Estrutura química da Nitrofurantoína	35

Índice de Quadros

Quadro 1 – Fatores de risco para Infecção Urinária Complicada	5
Quadro 2 – Classificação da ITU de acordo com a apresentação clínica	6
Quadro 3 – Critérios de diagnóstico da ITU	18
Quadro 4 – Classificação do RVU do <i>International Reflux Study Committee</i>	28
Quadro 5 – Fatores de virulência codificados nas principais ilhas de patogenicidade em estirpes de <i>E. coli</i> uropatogénicas	37

Lista de Abreviaturas

CNF-1 – Cytotoxic necrotizing factor 1

EARSS- Sistema Europeu de Vigilância à Resistência aos Antibióticos

ESBLs – B-lactamases de espectro alargado

ESCMID – European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

IDSA – Infectious Diseases Society of America

ITU – Infecção trato urinário

IUR – Infecção urinária recidivante

MLST – Multilocus Sequence Typing

MR – Manose resistentes

MS – Manose sensíveis

PCR – Proteína c reativa

RVU – Refluxo vesicoureterico

SVD – Sonda vesical de demora

UFC – Unidades formadores de colónias

UPEC- Estirpes de *E. coli* uropatogénicas

1. Introdução

O trato urinário é estéril, exceto a extremidade distal da uretra. As bactérias do trato intestinal e da região perineal colonizam facilmente o meato uretral e em condições adequadas ascendem através do trato urinário causando infecção urinária (ITU), sendo mais frequentes na mulher por razões anatómicas e fisiológicas (Narciso 2010).

É uma infecção causada maioritariamente por microorganismos Gram negativo oriundos da flora comensal intestinal ou genital. A via ascendente é, assim, a via patogénica geralmente implicada no processo infeccioso, com exceção dos recém-nascidos, entre os quais prevalece a via hematogénea como via patogénica preferencial (Peleg 2010).

A infecção urinária constitui um grave problema de saúde pública e é responsável anualmente por um número elevado de internamentos, tendo como consequências o aumento das taxas de morbilidade e mortalidade, aumento dos custos de tratamento, duração de internamento e aumento do consumo de antibióticos (Peleg 2010).

Embora tenha ocorrido nos últimos anos grande avanço no desenvolvimento de novos antimicrobianos, com o surgimento de agentes antimicrobianos mais potentes, eficazes e seguros, a melhor opção para infecção é preveni-la. Desta forma, as medidas preventivas exercem um papel fundamental no controle desta patologia.

O tratamento da ITU não complicada é geralmente efetuada empiricamente com antibióticos, o que presentemente tem algum insucesso terapêutico, dado o aumento das resistências bacterianas aos antibióticos. Nestas circunstâncias seria de aconselhar o recurso a laboratórios de diagnóstico clínico a fim de evitar falência no tratamento da ITU.

2. Sistema Urinário

O Sistema Urinário é constituído pelos órgãos envolvidos na formação, depósito e eliminação da urina. A excreção compreende um conjunto de mecanismos fisiológicos utilizados para a remoção de substâncias inúteis ou prejudiciais ao organismo, além de promover a eliminação dos resíduos que resultam do metabolismo (Lippert 2005).

É formado por dois rins, dois ureteres, uma bexiga e uma uretra (figura 1). As substâncias inúteis ou prejudiciais ao funcionamento do organismo, não são assimiladas, sendo assim eliminadas (Lippert 2005).

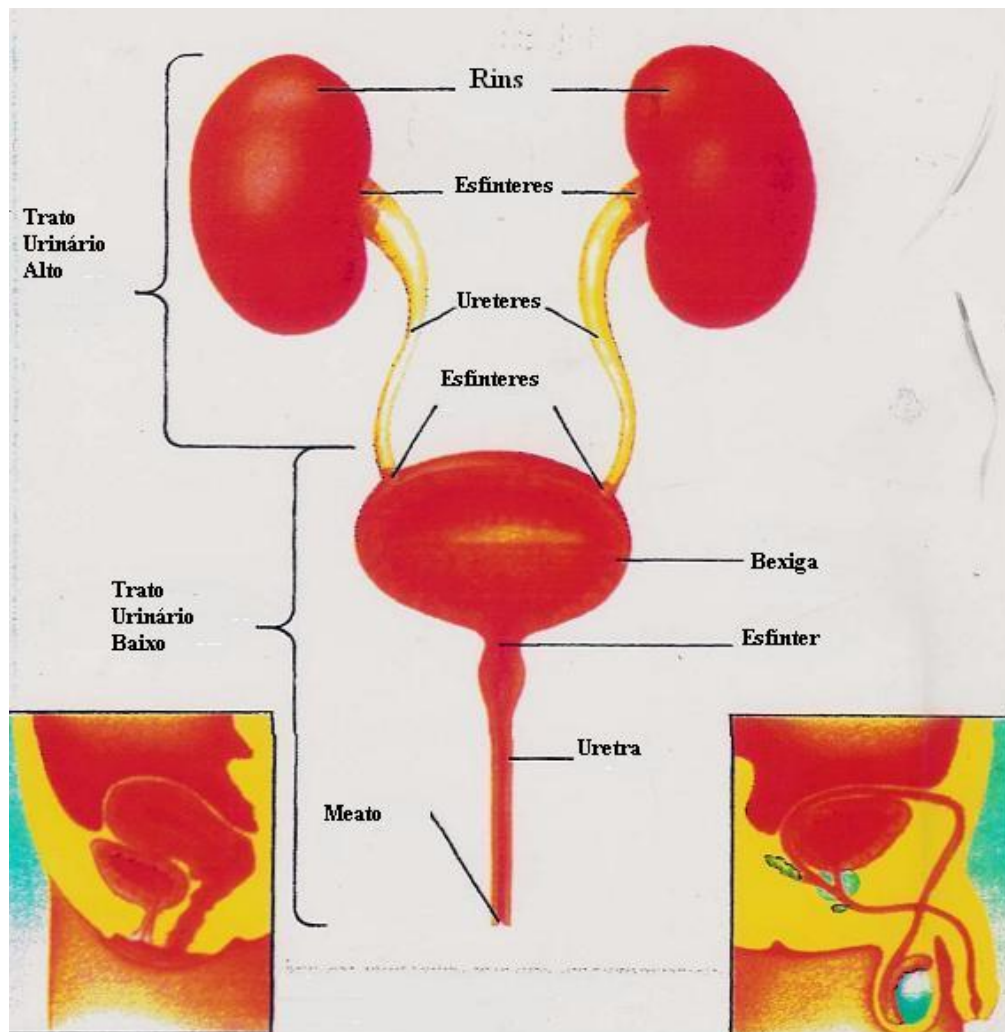


Figura 1: Representação esquemática do Sistema Urinário (Berkow 2002).

2.1 Formação da Urina

O sangue entra no glomérulo de Malpighi através da arteríola aferente a alta pressão. A maior parte das substâncias constituintes do sangue atravessa a parede dos capilares para a cápsula de Bowman. A partir do sangue filtrado forma-se na cápsula de Bowman o filtrado glomerular, que tem uma composição semelhante à do plasma sanguíneo – água, produtos resultantes da digestão, como a glicose, os aminoácidos, ácidos gordos e sais minerais, e produtos resultantes do metabolismo, como a ureia, ácido gordo e creatinina. Há macromoléculas como as proteínas de elevado peso glomerular que não atravessam as paredes dos capilares para a cápsula de Bowman, também não fazem parte do filtrado alguns lípidos e os glóbulos vermelhos. Esta fase denomina-se de filtração, e caracteriza-se pela formação do filtrado glomerular que vai continuar a ser filtrado há medida que percorre o tubo urinífero. O sangue sai do glomérulo pela arteríola eferente que se ramifica ao longo do tubo urinífero. À medida que o filtrado glomerular atravessa o tubo as substâncias úteis ao organismo, como a glicose, água, sais minerais, aminoácidos, vitaminas e hormonas passam para o sangue, denominando-se de reabsorção. Permanecem no filtrado alguns sais minerais, água e todos os produtos azotados, como a ureia e ácido úrico. Existem células da parede dos tubos uriníferos que elaboram algumas substâncias tóxicas a partir de componentes do plasma - secreção. Ao longo do tubo a concentração de substâncias azotadas aumenta, até que se forma um líquido amarelado – a urina, que passa pelo tubo coletor e deste para os ureteres e bexiga (figura 2). Finalmente a urina é enviada para o exterior ocorrendo a excreção (Valter 2003).

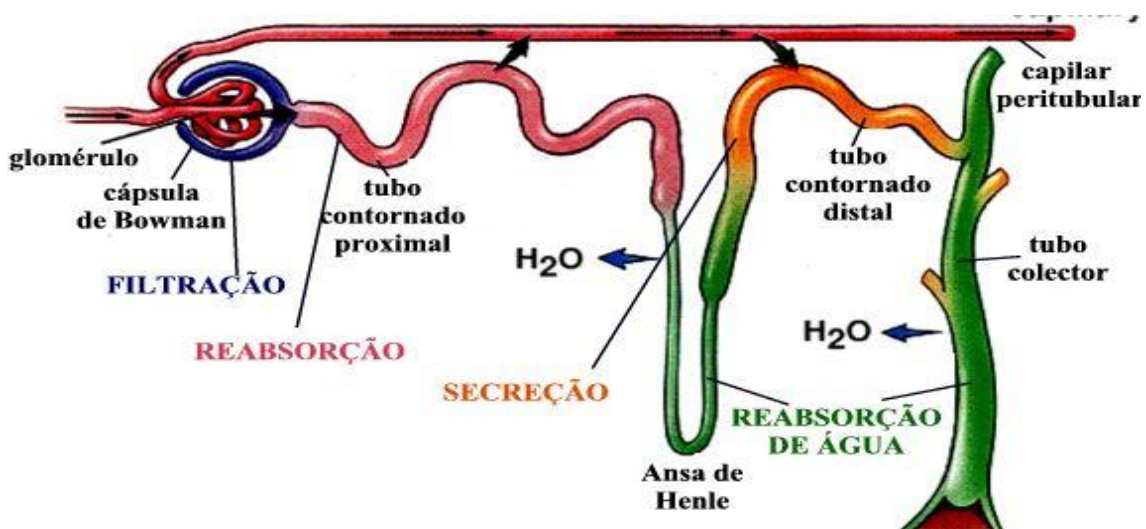


Figura 2: Etapas da Formação da Urina (Berkow 2002).

3. Definição e Classificação das Infecções Urinárias

A infecção do trato urinário (ITU) corresponde à inflamação do epitélio da bexiga e/ou do rim geralmente secundária à invasão e multiplicação de microrganismos, na maioria das vezes, de etiologia bacteriana, mas também viral ou fúngica (Costa 2005).

Quanto à localização da infecção, trato urinário inferior ou superior, podemos classificar as infecções urinárias em **cistites** ou infecções urinárias baixas e em **pielonefrites** ou infecções urinárias altas. Na cistite, a inflamação está confinada ao uroepitélio da bexiga (figura 3), sem que haja envolvimento do parênquima renal, estando raramente associada a complicações a longo prazo. Na pielonefrite, a inflamação estende-se aos ureteres, à pélvis e

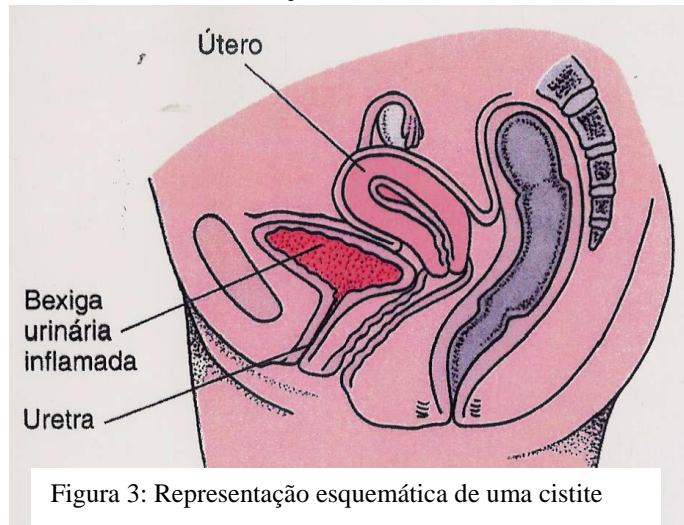


Figura 3: Representação esquemática de uma cistite
(Berkow 2002)

ao parênquima renais, podendo determinar lesão permanente, a designada cicatriz renal pielonofrítica, condicionando, em alguns casos, o aparecimento de hipertensão arterial alta ou mesmo insuficiência renal crónica (Hooton 2000).

As infecções urinárias podem, também, ser classificadas, relativamente ao estado anatómico ou funcional do trato urinário, em **infecções não complicadas** e **infecções complicadas**. A infecção que ocorre num trato urinário anatómico e funcionalmente normal num hospedeiro saudável é considerada uma infecção não complicada. As infecções complicadas são aquelas que ocorrem num sistema urinário com anomalias estruturais ou funcionais, num indivíduo imunocomprometido e as que são causadas por microrganismos de grande virulência (Gillenwater 2002).

A ITU pode ainda ser classificada quanto à relação com outras infecções urinárias em **ITU primária** ou **ITU recorrente**. A ITU recorrente caracteriza-se pela existência de 2 ou mais episódios de infecção urinária sintomática no período de 6 meses (Ditchfield 1994). A Associação Europeia de Urologia, em relação a ITU em crianças,

subclassifica a ITU recorrente em: 1) infeção não resolvida, 2) persistência bacteriana e 3) re-infeção. A infeção não resolvida tem como causas o uso de doses subterapêuticas de agentes antimicrobianos, a deficiente adesão à terapêutica ou a presença de microrganismos resistentes à antibioterapia instituída. A persistência bacteriana pode relacionar-se com situações patológicas que condicionem perpetuação da ITU como, por exemplo, a litíase renal. A re-infeção deve-se à aquisição de microrganismos da flora periuretral, perineal ou retal que condicionam uma nova infeção (Grabe 2008).

É também importante definir os conceitos de **bacteriúria** assintomática e **piúria**. A bacteriúria assintomática é definida como a eliminação de bactérias na urina de indivíduos assintomáticos, com urocultura positiva para determinado microrganismo. A piúria é a presença de glóbulos brancos na urina e normalmente indica uma resposta inflamatória do urotélio a um processo infeccioso (Grabe 2008).

Tendo em conta os sintomas clínicos, as ITU podem ser classificadas, de acordo com as orientações da Infectious Diseases Society of America (IDSA) e da European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) em (Quadro 1):

Quadro 1 – Classificação de ITU de acordo com a apresentação clínica (adaptado de Grabe *et al.* e Rolo *et al.*)

Categoria	Definição	Apresentação Clínica
1	ITU não complicada na mulher; Cistite não complicada na mulher	Disúria, urgência, frequência, dor de localização suprapúbica, sem sintomas urinários nas 4 semanas antecedentes ao episódio
2	Pielonefrite não complicada	Febre, arrepios, dor lombar, outros diagnósticos excluídos, sem anomalias urológicas, documentado por imagiologia
3	ITU complicada	Qualquer combinação de sintomas descritos nas categorias acima; 1 ou mais fatores associados a ITU complicada: Presença de cateter urinário; Obstrução urinária; Bexiga neurogénica; RVU; Anomalia anatómica do TU; Manipulação urológica; IRC; Imunodepressão; Litíase; Agentes uropatogénicos multirresistentes.
4	Bacteriúria assintomática	Sem sintomas urinários
5	ITU recorrente	Pelo menos 3 episódios num ano de ITU não complicada comprovados por cultura; válido apenas para mulheres

Apesar de em meados dos anos 60, o Dr. Edward H. Kass ter desenvolvido o conceito de “bacteriúria significativa” ($\geq 10^5$ UFC – unidades formadoras de colónias) num contexto de pielonefrite em grávidas introduzindo pela primeira vez a noção de microbiologia quantitativa no diagnóstico de doenças infecciosas (quadro 2), chegou-se à conclusão que, tendo em conta a patogénese da ITU, não podem considerar-se números fixos determinantes de infeção, já que o mecanismo de infeção não ocorre da mesma forma para todos os casos, devendo ter-se em conta características quer do hospedeiro, quer do agente causal (Akram 2007; Grabe 2008).

Quadro 2 – Critérios de diagnóstico de ITU (adaptado de Grabe *et al.* e Rolo *et al.*)

Caso	Nº de UFC/ml
Cistite não complicada na mulher ITU não complicada na mulher	$\geq 10^3$
Pielonefrite não complicada ITU não complicada	$\geq 10^4$
Bacteriúria assintomática (duas colheitas consecutivas pela técnica do jato médio, com mais de 24 horas de intervalo)	$\geq 10^5$
ITU recorrente	$\geq 10^3$

4. Epidemiologia

A prevalência da ITU é maior nas mulheres em todas as idades, exceto no primeiro ano de vida, quando é mais frequente em meninos devido à colonização do prepúcio (Neto 2003). Ocorre entre 1 a 3% das meninas, em idade escolar, e aumentam, acentuadamente a incidência com o início da atividade sexual na adolescência. Entre as mulheres adultas, a incidência e a prevalência da bacteriúria estão relacionadas à idade, ao grau de atividade sexual e à forma da contraceção usada. Aproximadamente 20% das mulheres apresentam pelo menos um episódio de ITU durante as suas vidas, que, na maioria, apresenta-se clinicamente como cistite. Cerca de 1% das mulheres entre 15 e 24 anos de idade apresentam bacteriúria assintomática (Stamm 2002).

A maioria das infeções sintomáticas agudas é incomum em homens com menos de 50 anos. Já as assintomáticas, são mais comuns em idosos com taxas de 40 a 50% de prevalência, sobretudo por disfunção prostática (Stamm 2002).

5. Mecanismos de Defesa do Trato Urinário

O trato urinário apresenta os seus próprios mecanismos de defesa contra as infeções urinárias, dos quais se destacam os seguintes:

5.1. Regiões Uretral e Periuretral

A flora comensal da vagina, da região peri-uretral e da uretra apresenta microrganismos que formam uma barreira protetora contra a colonização por agentes uropatogénicos. Alterações da flora comensal como oscilações do valor de pH, dos níveis de estrogénios e o uso de antimicrobianos, podem favorecer a colonização do epitélio por microrganismos uropatogénicos. A proximidade do meato uretral das áreas perianal e vulvar sugere que a contaminação ocorra frequentemente (Conway 2007).

5.2 Urina

A urina de indivíduos saudáveis inibe o crescimento bacteriano, especialmente se o inóculo for pequeno. Os principais determinantes que condicionam a inibição desse crescimento são a osmolaridade, a concentração de ureia, a concentração de ácidos orgânicos e o pH. O crescimento bacteriano é inibido em ambientes com baixa osmolaridade e com elevada concentração de ureia e de ácidos orgânicos. A presença de glicose na urina, é um fator que favorece o crescimento bacteriano e daí a elevada frequência de ITU nos doentes diabéticos (Young 2007).

5.3 Bexiga

A micção é um dos principais mecanismos de defesa ostentado pela bexiga (figura 4) contra a colonização bacteriana. São igualmente importantes as propriedades de antiaderência e antimicrobiana da mucosa vesical. A superfície das células uroepiteliais é revestida por mucopolissacarídeos que modulam a recetividade epitelial e previnem a aderência bacteriana. A lesão desta camada superficial permite o acesso bacteriano ao uroepitélio. Após a colonização do epitélio, ocorre descamação e

eliminação das células epiteliais superficiais, o que constitui uma estratégia de defesa inata (Watson 2007).

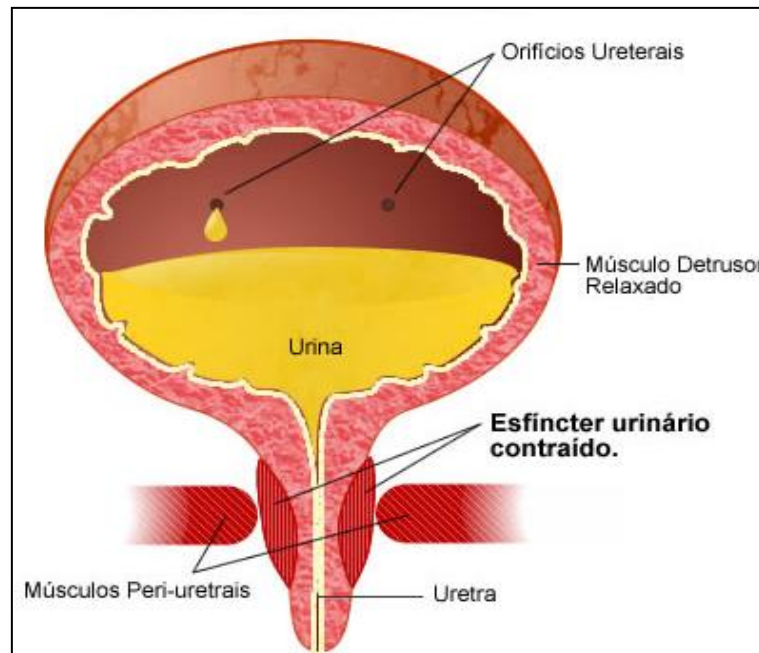


Figura 4: Representação esquemática da bexiga (Martini e Cols 2001)

5.4 Rim

A região papilar e a região medular dos rins (figura 5) são reconhecidas como zonas muito susceptíveis à infecção devido à elevada osmolaridade, baixo pH, baixo fluxo sanguíneo e à elevada concentração de amónia. Por outro lado, o córtex é mais resistente às infeções. No entanto, ainda não foram identificadas barreiras naturais contra a aderência bacteriana a nível renal (Martin 2008).

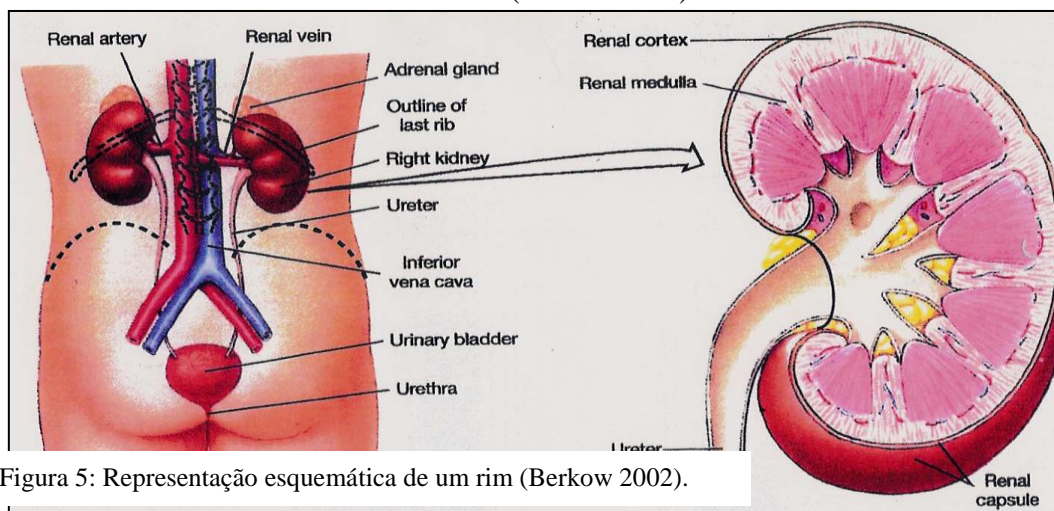


Figura 5: Representação esquemática de um rim (Berkow 2002).

5.5 Mecanismos Imunitários

A resposta imunológica parece ter função protetora limitada nas infeções renal e vesical. A infeção renal é acompanhada por síntese de imunoglobulinas locais e séricas. A nível sérico foram identificados anticorpos contra os antigénios O e K e também contra as fimbrias da *E. coli*. Imunoglobulinas G e A também surgem na urina e podem mesmo anteceder o surgimento das imunoglobulinas homólogas no sangue. As imunoglobulinas favorecem a opsonização bacteriana pelos fagócitos locais e diminuem a capacidade de aderência bacteriana ao uroepitélio (Stamm 2001).

A nível vesical, a função das imunoglobulinas na prevenção da infeção é menos clara. A infeção do trato urinário inferior desencadeia uma fraca ou nula resposta serológica, o que reflete a localização superficial deste tipo de infeção.

5.6 Proteína de Tamm-Horsfall

A glicoproteína de Tamm-Horsfall, também chamada uromucóide, é a proteína mais abundante na urina, sendo excretada em quantidades que variam de 50 a 100 mg em 24 horas, na forma de agregados, contendo cerca de 30% de carboidratos. A proteína de Tamm-Horsfall é composta por 616 aminoácidos sendo encontrada apenas no córtex e na medula renal. Esta proteína é uma glicosilfosfatidil-inositol produzida exclusivamente pelas células renais, principalmente na face luminal das células do ramo espesso ascendente da ansa de Henle e início do túbulo contornado distal do rim. É encontrada fixada à superfície lipídica da célula por uma fosfolipase C que pode ser clivada, libertando a proteína de Tamm-Horsfall no fluido tubular. A função fisiológica da proteína de Tamm-Horsfall permanece incerta até ao momento. No entanto, especula-se que a proteína devido à sua elevada tendência de formar um gel, representando os cilindros urinários, poderia estar relacionada à impermeabilidade à água do ramo ascendente da ansa de Henle (Sâemann 2005).

Dado o seu elevado teor em resíduos de manose favorece a aderência de *E. coli* uropatogénicas, maioritariamente portadoras de fimbrias do tipo 1, favorecendo a sua remoção do trato urinário. Parece portanto que esta proteína desempenha um papel importante na defesa do trato urinário, facilitando a remoção de bactérias uropatogénicas (Sâemann 2005).

6. Fatores de risco

Tanto as características do portador como os fatores bacterianos contribuem para a ocorrência de ITU (figura 6). A nível do portador, é de salientar fatores anatómicos, genéticos e do sistema imunitário – eficiência na destruição bacteriana (lisozima, sistema complemento), resposta aos antígenos (células B e T), tipo de substâncias antimicrobianas produzidas (imunoglobulinas). Os fatores bacterianos, por sua vez, estão relacionados com a capacidade bacteriana de adesão, virulência e motilidade.

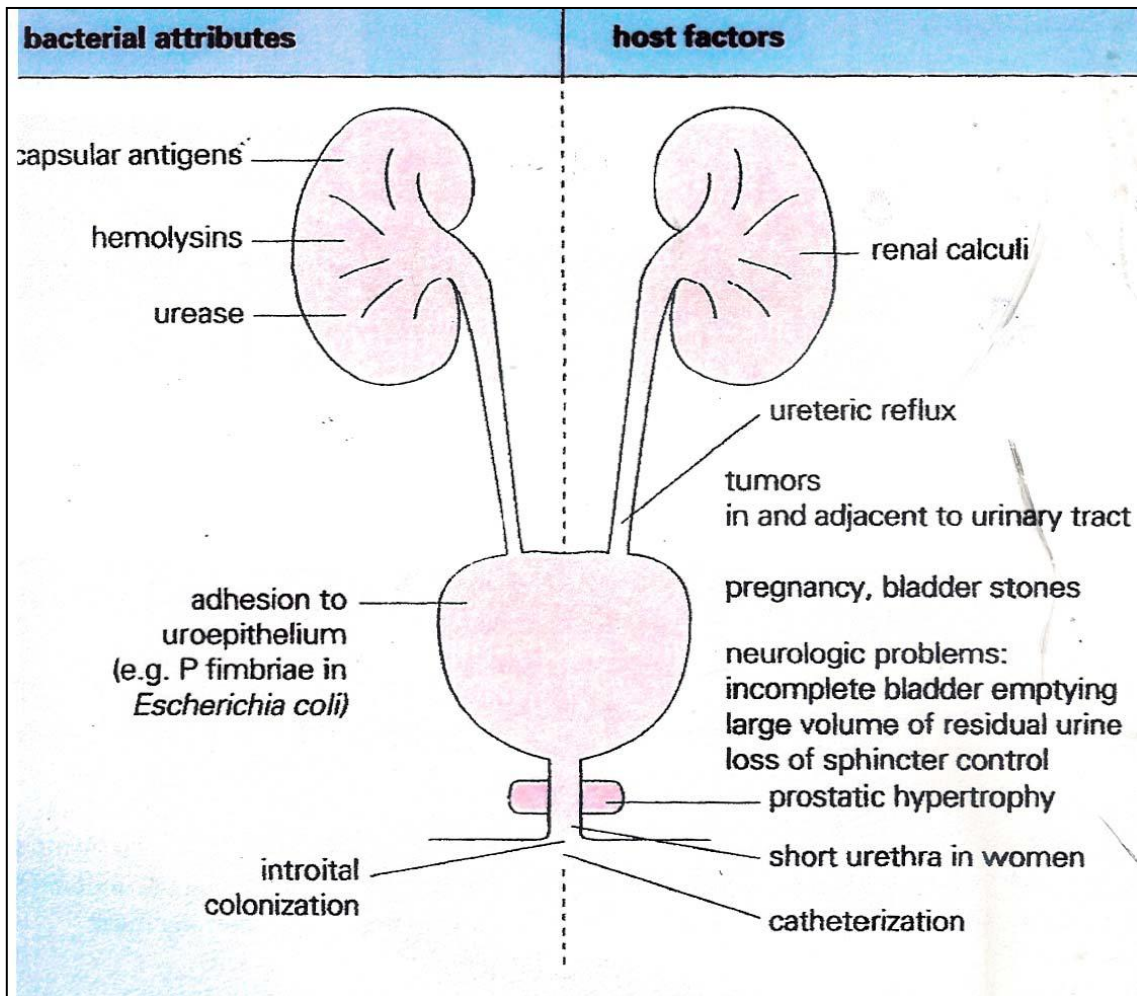


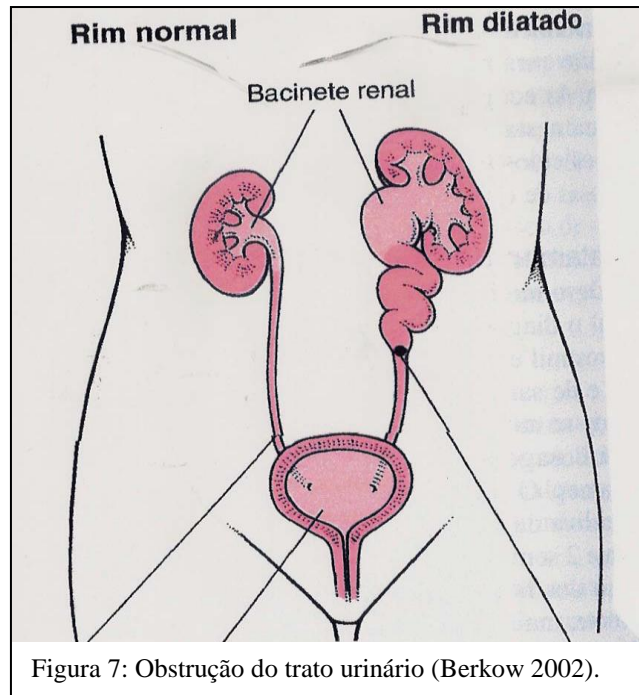
Figura 6: Fatores de risco para infecção urinária (foto cedida por J. C. Sousa)

6.1 Obstrução do Trato Urinário

A obstrução à passagem de urina (figura 7), a qualquer nível do trato urinário, é um importante fator para o aumento da suscetibilidade à ITU. A obstrução, ao condicionar estase da urina, facilita a proliferação e a aderência bacterianas às células epiteliais.

A obstrução do trato urinário pode ser condicionada por diversas patologias, encontrando-se entre as principais as obstruções pielo-ureteral e uretero-vesical, o ureterocelo, o uréter ectópico e as válvulas da uretra posterior.

A obstrução da junção pielo-ureteral define-se como a restrição do fluxo de urina da pélvis renal para o uréter proximal,



com consequente dilatação do sistema coletor e eventual lesão renal. Constitui a causa mais comum de hidronefrose neonatal, apresentando uma incidência de 1/1500 recém-nascidos, sendo duas vezes mais frequentes no sexo feminino. A obstrução uretero-vesical localiza-se ao nível do uréter distal no ponto em que este se une à bexiga, condicionando restrição do fluxo de urina para a bexiga (Grabe 2008).

A duplicação renal também pode originar patologia obstrutiva do trato urinário. O ureterocelo e o uréter ectópico são as duas principais anomalias associadas à duplicação renal completa. O ureterocelo corresponde a uma dilatação quística da porção intravesical do ureter e condiciona uma obstrução a um distúrbio funcional variáveis de acordo com o tipo de ureterocelo e com o grau de displasia do pólo renal superior. Tem uma incidência de 1/4000 nascimentos e é mais frequente no sexo feminino. Existem essencialmente 3 tipos de ureterocelos. O ureterocelo ectópico é a forma mais comum e ocorre bilateralmente em aproximadamente 40 % dos casos. Na maioria das vezes, os ureterocelos ectópicos são volumosos e podem condicionar a patologia refluxiva ou obstrutiva (megaureter obstrutivo). O ureterocelo ortotópico está presente em cerca de 15% dos casos e exclusivamente associado ao sexo feminino. São

ureterocelos de pequena dimensão, que não condicionam obstrução ou, se condicionam, é apenas ligeira com possibilidade de dilatação do uréter correspondente. O caecoureterocelo é muito raro, representando apenas 5% dos casos. Nestes casos, o pólo superior de duplicação renal é sempre displásico e não funcional (Grabe 2008).

O uréter ectópico é um distúrbio menos frequente que o ureterocelo (incidência de 1/40000 nascimentos), estando o maior número de casos associado ao sexo feminino. O uréter ectópico está associado a duplicação renal completa em aproximadamente 80% dos casos e, regra geral, drena o pólo superior renal displásico. Nas crianças do sexo feminino, o orifício ureteral do uréter ectópico pode estar localizado na uretra, ente o colo vesical e o meato urinário (35% dos casos), no vestíbulo vaginal (30 % dos casos), na vagina (25% dos casos) e raramente no útero ou nas trompas de Falópio. No sexo masculino, o orifício ureteral ectópico localiza-se ao nível da uretra posterior em 60% dos casos e no trato seminal (canal deferente ou glândulas seminais) em 40% dos casos. Assim, as principais complicações associadas à existência de um ureter ectópico são a obstrução e a incontinência urinária (Grabe 2008).

As válvulas da uretra posterior consistem numa estrutura membranosa localizada na mucosa da porção prostática da uretra masculina. Constituem uma anomalia congénita do trato urinário que apresenta uma incidência de 1/1250 com base em resultados e ecografia pré – natal (Gunn 1995). A obstrução subjacente à existência de válvulas da uretra posterior vai originar dilatação do trato urinário na quase totalidade das crianças afectadas e elevação subsequente da pressão vesical, que pode ser secundária às próprias válvulas ou à obstrução da junção uretero-vesical provocada pela hipertrofia vesical. Em 50% a 72% dos casos ocorre refluxo secundário de urina, sendo bilateral em aproximadamente 32% dos doentes. O refluxo de alto grau parece ser responsável pela displasia renal associada a esta patologia, que pode progredir para insuficiência renal crónica em 10% a 40% dos casos (DeFoor 2003, Salomon 2000).

6.2 Cateterização urinária

No paciente com cateter vesical, os microrganismos podem atingir a bexiga no momento da inserção do cateter, ou durante a manutenção do mesmo. A inserção do cateter (figura 8) está associada com taxas de bacteriúria que variam de menos de 1% em pessoas saudáveis a 2% idosos hospitalizados. Uma vez inserido, o cateter é acoplado a um sistema coletor de urina que poderá ser aberto ou fechado. Com sistema aberto, o principal mecanismo de infecção é através do lúmen do cateter, desenvolvendo-se rapidamente bacteriúria. Com sistema fechado, a penetração dos microrganismos dá-se principalmente pela interface mucosa-cateter, desenvolvendo-se bacteriúria mais tardiamente. O manuseio inadequado do sistema fechado aumenta a frequência de infecção pela via luminal, antecipando o aparecimento de bacteriúria (Marangoni 1994).

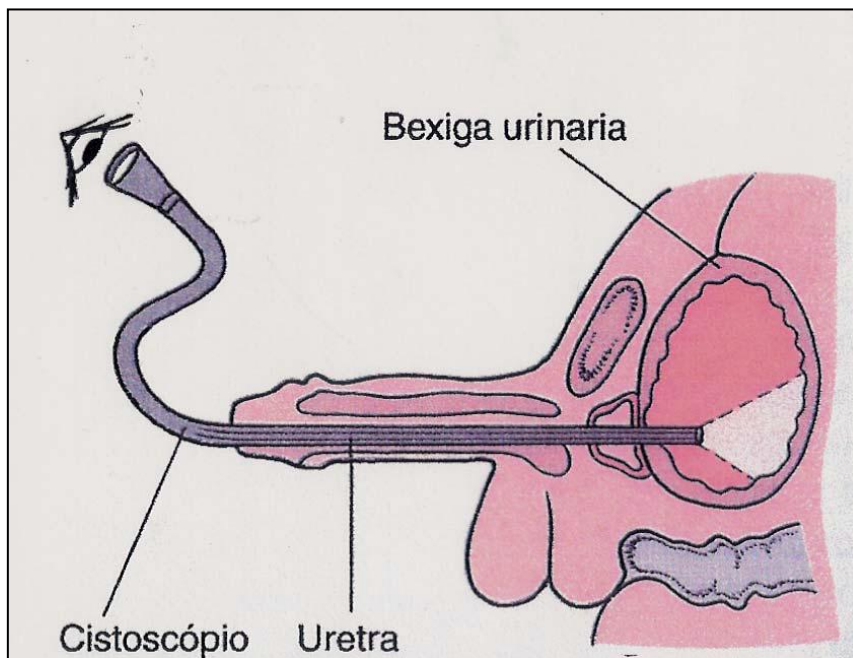


Figura 8: Representação esquemática do processo de cateterização urinária para cistoscopia (Berkow 2002).

6.3 Gravidez

A prevalência de bacteriúria assintomática é de até 10% na gravidez, podendo ser observada do início da gestação ao 3º trimestre e 25 a 57% destas bacteriúrias não tratadas podem evoluir para infecção sintomática, inclusive pielonefrite devido à

dilatação fisiológica do ureter e pélvis renal facilitando o refluxo. Há risco também de necrose papilar. A incidência de bacteriúria também aumenta em relação ao número prévio de gestações. A ITU em gravidez está associada a um maior índice de prematuridade, baixo peso e mortalidade perinatal, além de maior morbilidade materna (Duarte 2002).

6.4 Diabetes Mellitus:

Não existem evidências de que a frequência de ITU sintomática seja maior em indivíduos diabéticos quando comparada a indivíduos saudáveis do mesmo sexo e faixa etária. Porém, certas complicações clínicas, como pielonefrite enfisematosa, abscesso perinéfrico e necrose papilar são muito mais comuns em diabéticos (Heilberg 2003).

6.5 Prostatismo

A ocorrência de hipertrofia prostática benigna ou carcinoma de próstata (figura 9) traduzem uma situação de obstrução ao fluxo urinário como consequente esvaziamento vesical incompleto. Nestes casos a ITU decorre da presença de urina residual e também da necessidade mais frequente de cateterização urinária (Jacobsen 2008).

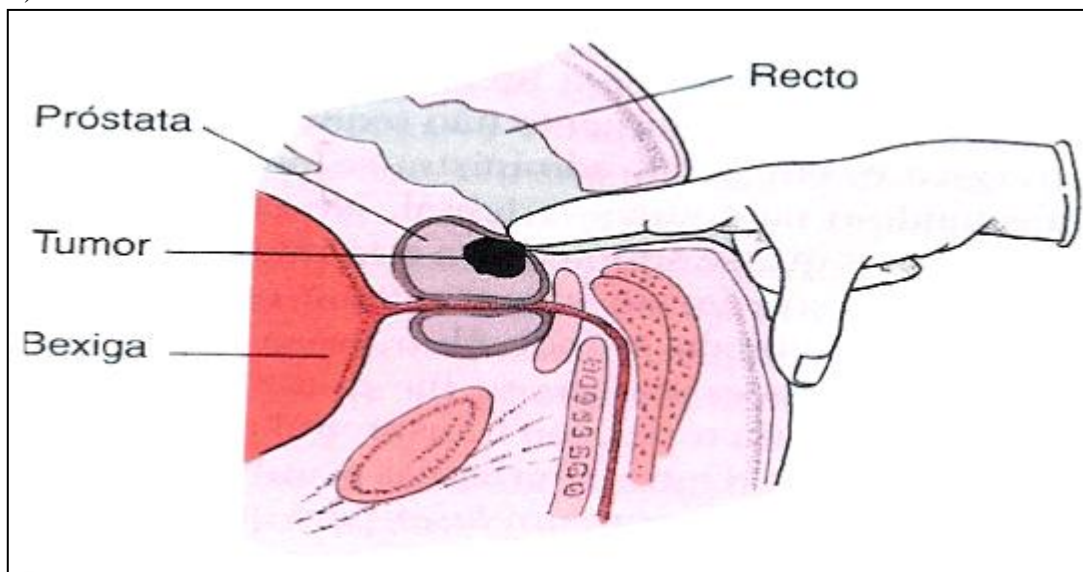


Figura 9: Representação esquemática de um carcinoma da próstata (Berkow 2002).

6.6 Menopausa

Os estrogénios estimulam o crescimento e a proliferação da mucosa vaginal facilitando a remoção de bactérias. Adicionalmente, os estrogénios promovem a acumulação de glicogénio pelas células epiteliais, o que favorece o crescimento de lactobacilos que reduzem o pH vaginal tornando-o hostil para bactérias Gram negativas como as enterobactérias. Assim, a falta de estrogénios na menopausa expõe a mulher a um maior risco de bacteriúria e ITU sintomática, pela redução do glicogénio, ausência de lactobacilos e aumento do pH vaginal (Duarte 2002).

6.7 Transplante renal

A prevalência de ITU no pós-transplante é de 35% a 80%, sendo mais frequente nos primeiros 3 meses após o transplante. A maioria da ITU são assintomáticas mas em 45% dos casos são recorrentes. Os agentes infecciosos podem ser adquiridos a partir do rim do doador, da ferida cirúrgica, cateteres urinários e do ambiente hospitalar (Ferreira 2001).

6.8 Eliminação disfuncional

A disfunção miccional é caracterizada por um padrão de eliminação anormal (micções frequentes ou infrequentes, urgência e obstipação), incontinência urinária e manobras de retenção. É um mecanismo que envolve, basicamente, uma anomalia da função dos músculos da pelve, bexiga e/ou esfíncter (Shaik 2008).

6.9 Bexiga neurogénica

Consiste na perda do funcionamento normal da bexiga provocada por lesões de uma parte do sistema nervoso. Uma bexiga neurogénica pode ser de baixa atividade (hipotónica), sendo incapaz de se contrair (não contráctil) e de esvaziar bem, ou pode ser hiperactiva (espástica), esvaziando-se por reflexos incontrolados (Geavy 2008).

6.10 Alterações genéticas

Existem modificações genéticas que influenciam a suscetibilidade individual para ITU. Foi demonstrado que a presença de CXCR1 (recetor interleucina 8) estava reduzida em indivíduos com maior prevalência de pielonefrite na população pediátrica. Esta variação no gene do recetor da Il-8 poderá influenciar a suscetibilidade para pielonefrite, sendo uma forma de supressão da imunidade inata no trato urinário (Lundstedt 2007).

Estudos revelaram que polimorfismos do gene ICAM-1 mostraram ser protetores na fibrose renal pós-ITU pela promoção do decréscimo de neutrófilos e consequentemente a resposta inflamatória do hospedeiro (Westwood 2005).

É também importante a proveniência genética de danos renais, detetados durante a 1ª ITU.

6.11 Antecedentes de ITU precoce, agravada se a 1ª ITU ocorreu antes dos seis meses de idade (Zorc, 2005).

6.12 Crianças não circuncisadas

Estudos indicam que crianças do sexo masculino não-circuncisadas são mais suscetíveis. O que reflete a presença do prepúcio como alvo de colonização, juntamente com um sistema imune ainda imaturo. A queratinização da mucosa completa-se no primeiro ano de vida e coincide temporalmente com o decréscimo da prevalência de ITU no sexo masculino. Também a obstrução parcial do meato uretral por fimose pode ser uma explicação (Zorc 2005).

6.13 Refluxo vesicoureterico

O refluxo vesicoureterico (RVU) é definido como um fluxo retrógado, não fisiológico, de urina da bexiga para o uréter e pélvis renal. É uma anomalia urológica muito frequente em crianças. O RVU primário resulta de uma anomalia congénita da

junção vesicoureterica e está associada a outras anomalias anatómicas ou funcionais do tracto urinário. O RVU secundário é resultado de uma obstrução vesical, anatómica ou funcional, ao fluxo da urina, com elevação da pressão ou resposta inflamatória subsequentes no trato urinário (Anderson NG 2003).

O refluxo vesicoureterico é classificado em graus de I a V (figura 10), segundo o sistema de classificação do *International Reflux Study Committee*, introduzido em 1985 (quadro 3). Este sistema de classificação resulta da combinação de dois sistemas de classificação anteriores e é baseado na extensão do fluxo retrógrado e na dilatação do ureter.

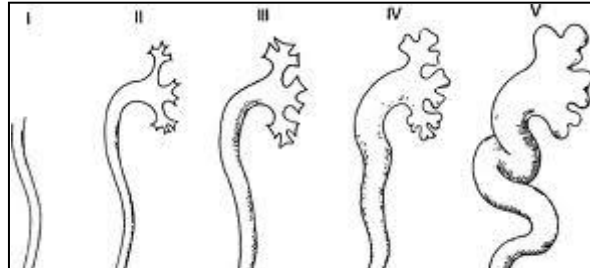


Figura 10: Representação esquemática dos graus do RVU (Anderson NG 2003).

Quadro 3 - Classificação do RVU do *International Reflux Study Committee* (Tekgul 2008)

Graus	Características
Grau I	Refluxo não atinge a pélvis renal Inclui vários graus de dilatação ureteral
Grau II	Refluxo atinge a pélvis renal Sem dilatação do sistema coletor Cálices renais normais
Grau III	Dilatação ligeira a moderada do uréter Dilatação moderada do sistema coletor Cálices renais normais ou com deformação mínima
Grau IV	Dilatação moderada do uréter Dilatação moderada do sistema coletor Cálices renais deformados; papilas renais normais
Grau V	Dilatação severa do uréter Dilatação grave do sistema coletor Papilas renais deformadas Refluxo intraparenquimatoso

7. Etiologia

Os agentes etiológicos mais frequentemente envolvidos na ITU adquirida na comunidade são por ordem de frequência: a *Escherichia coli*, o *Staphylococcus saprophyticus*, espécies de *Proteus* e de *Klebsiella* e o *Enterococcus faecalis*. A *E. coli*, sozinha, responsabiliza-se por 70% a 85% das infeções do trato urinário adquiridas na comunidade e por 50% a 60% em pacientes idosos hospitalizados (Rahn 2008).

Quando a ITU é adquirida no ambiente hospitalar, num paciente internado, os agentes etiológicos são bastante diversificados, predominando as enterobactérias, com redução na frequência de *E. coli* (embora ainda permaneça habitualmente como a primeira causa), e um crescimento de *Proteus sp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Enterococcus faecalis* e de fungos, com destaque para *Candida sp.* (Peleg 2010 e Kksycki 2009).

Um estudo efectuado em Portugal, determinou a prevalência dos microrganismos, presentes nas amostras de urina obtidas pela técnica asséptica em doentes com infeções urinárias em ambulatório. Este estudo foi realizado no primeiro semestre do ano 2006, utilizando os dados recolhidos num laboratório de Lisboa. Foram realizadas 2820 uroculturas, das quais 385 foram positivas. Destas, 334 (86,75%) pertenciam a indivíduos do sexo feminino e 53 (13,25%) a sexo masculino. As bactérias responsáveis pelas infeções do trato urinário com maior frequência foram a *Escherichia coli* (63,6%), *Proteus spp.* (11,9%), *Enterococcus spp.* (7%) e *Klebsiella spp.* (6%). Deste estudo concluiu-se que as percentagens verificadas de agentes infecciosos, responsáveis pelas infeções urinárias na comunidade, coincidem com padrões encontrados em estudos internacionais. Estas conclusões referem-se a um laboratório de Lisboa, carecendo de estudos semelhantes ao nível nacional, para caracterização do fenómeno em Portugal (Mendo 2008).

Entre os pacientes com ITU complicada e de repetição tem crescido a incidência de microrganismos produtores de β – lactamases de espectro estendido (ESBL) incluindo a própria *E. coli* multirresistente o que dificulta o tratamento da infeção urinária e exige a utilização de antibióticos de largo espectro com frequência cada vez maior (Fircanis 2010 e Oteo 2010).

7.1 Vias de infecção

O trato urinário é normalmente um meio estéril. Existem essencialmente três vias de infecção (figura 11): a ascendente, a hematogénea e a linfática. A maioria dos microrganismos causadores de ITU tem origem na flora comensal do trato gastrointestinal e atinge o trato urinário por via ascendente a partir da uretra até à bexiga e, por vezes, até ao rim. A ITU de origem hematogénea ou linfática constitui uma minoria, com exceção dos casos de urosépsis nos recém-nascidos.

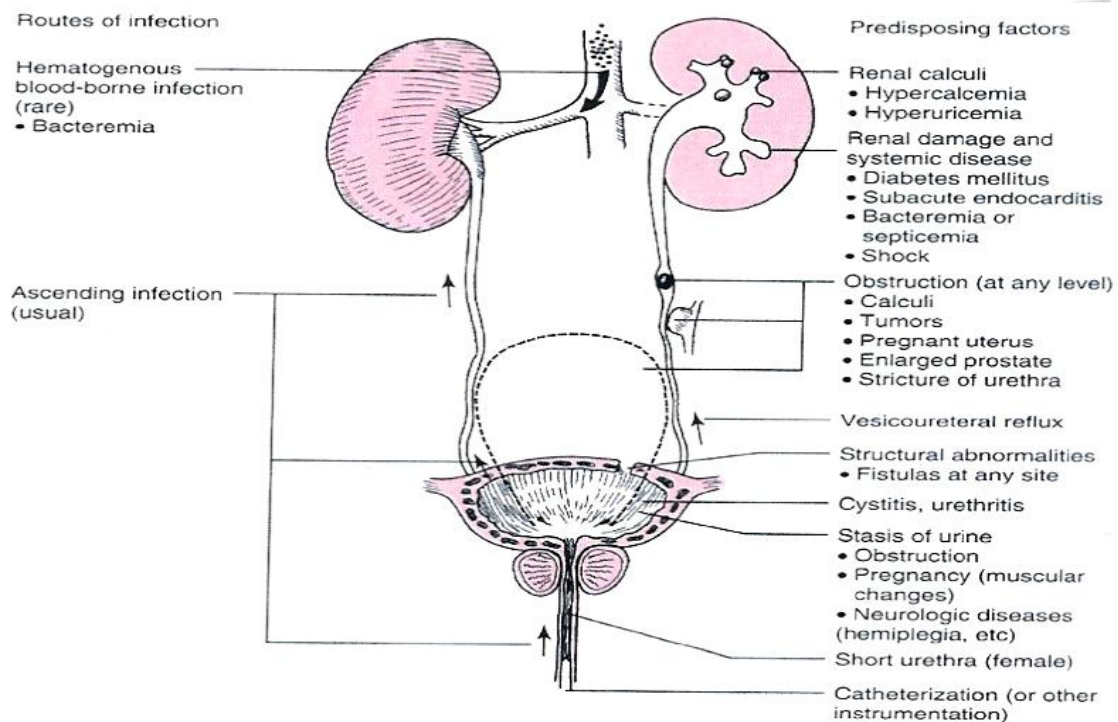


Figura 11: Vias de infecção do trato urinário (foto cedida por J. C. Sousa)

Na ITU por via ascendente não é crucial a existência de RVU permanente para o desenvolvimento de infecção renal, pois o edema associado à inflamação aguda da bexiga pode provocar alterações significativas na junção vesico-ureteral capazes de condicionar um refluxo de urina temporário. Além do RVU, o efeito antiperistáltico que as endotoxinas bacterianas exercem nos ureteres vai favorecer a progressão bacteriana ao longo do trato urinário. O processo é ainda exacerbado pelo aumento da pressão intra-renal secundária à obstrução ureteral ou ao RVU (Castonguay 2006).

A via hematogénea é a principal via de infecção do trato urinário nos recém-nascidos, condicionando na maioria as vezes um quadro infeccioso sistémico – urosépsis.

A ITU por via linfática é rara e pode ocorrer em contexto de infeção intestinal grave ou de abscesso retroperitoneal.

7.2 Mecanismos de patogénese

A suscetibilidade individual à ITU decorre da interação entre fatores de virulência do agente patogénico e mecanismos de defesa do hospedeiro. É o desequilíbrio entre estes pólos que permite a colonização e posterior infeção de um trato urinário previamente estéril.

Como foi referido anteriormente, a invasão do aparelho urinário faz-se, na maioria das vezes, através da via ascendente, a partir da uretra, pelas bactérias da flora fecal que colonizam a zona urogenital. A partir das zonas colonizadas da região periuretral e do vestíbulo da vulva, as enterobactérias ascendem em pequeno número até à bexiga onde, em circunstâncias normais, são eliminadas pelo próprio organismo, principalmente através do fluxo e propriedades antibacterianas da urina e, em menor escala, pela presença de Imunoglobulina A e leucócitos presentes na superfície vesical (Narciso 2010).

Se, por algum motivo, estas bactérias não forem eliminadas e tendo em conta a dinâmica entre os fatores de virulência da bactéria, o tamanho do inóculo, os mecanismos de defesa do hospedeiro e a presença ou não de alterações estruturais ou funcionais no trato urinário, estabelece-se uma colonização – adesão ao endotélio, multiplicação e eliminação através da urina – ou uma infeção – implica lesão do epitélio (Narciso 2010)

7.3 Fatores de virulência

As enterobactérias podem apresentar as seguintes estruturas de virulência (Schembri 2004):

a) **FLAGELO** (antígeno H), responsável pela motilidade (figura 12);



Figura 12: Representação de flagelo (F) e fímbrias (P) de *E.coli* uropatogénica (foto cedida por J. C. Sousa).

b) **CÁPSULA** (antígeno K), permite às bactérias terem uma camada protetora resistente à fagocitose, evita também o ataque dos bacteriófagos e permite a adesão da bactéria às células do hospedeiro (figura 13).

Os antígenos K, geralmente associados às infeções urinárias altas, são geralmente de natureza polisacarídica. Em *E. coli* este material capsular diminui a aderência dos anticorpos e do complemento à superfície bacteriana, dificultando portanto a ação dos fagócitos. O antígeno K-1 (ácido siálico) da *E. coli* além de ter propriedades anti-fagocíticas tem a propriedade adicional de não ser reconhecido com antígeno pelo nosso sistema unitário (Schembri 2004).

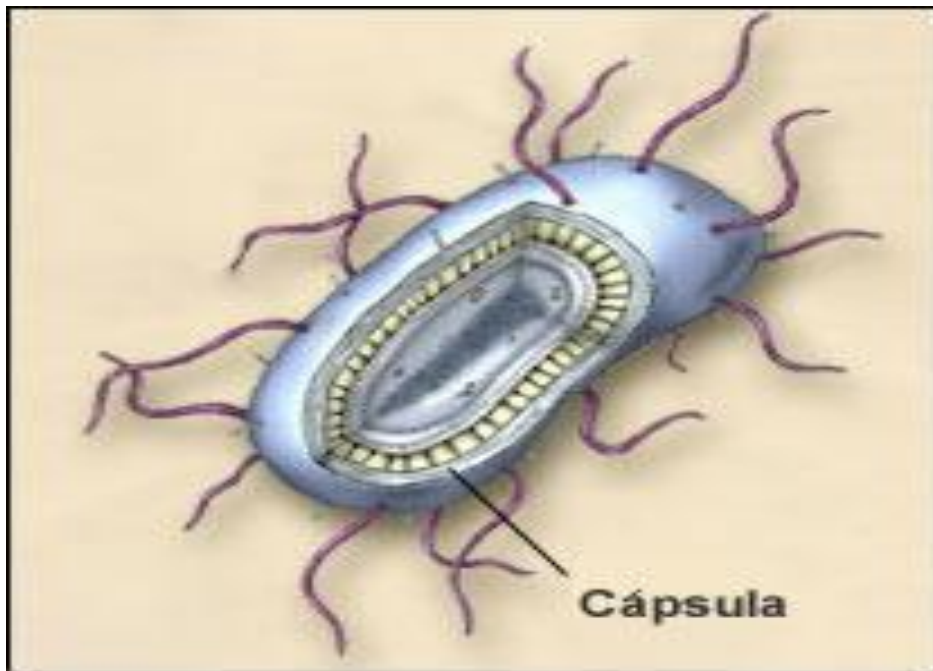


Figura 13: Representação esquemática da cápsula bacteriana (Schembri 2004)

c) LIPOPOLISSACARIDEO (antígeno O), determinante antigénico, é uma molécula de grandes dimensões constituída por um lípido e um polissacarídeo ligados por uma ligação covalente. É um dos componentes principais da membrana exterior das bactérias Gram-negativo, contribuindo para a integridade estrutural da bactéria protegendo a membrana de certos tipos de ataques químicos. São responsáveis pela resposta inflamatória local, sinais e sintomas constitucionais. Ainda reduzem o peristaltismo dos ureteres, facilitando a ascensão das bactérias (Schembri 2004).

d) HEMOLISINA, toxina polipeptídica, que provoca lise dos eritrócitos, de forma a libertar o Fe^{3+} contido nos eritrócitos. Em *E.coli*, a α -hemolisina, codificada no gene *hlyA* do operão *hly* tem a capacidade não só de lisar eritrócitos, como também células endoteliais e do epitélio renal, monócitos e granulócitos, assim como de desencadear a apoptose (Schmidt 2004). Em *K.pneumoniae*, é conhecida a hemolisina Khe, mas pouco se sabe acerca do seu mecanismo de ação. As α -hemolisina da *E. coli* também lisam

linfócitos e as β -hemolisinas inibem a fagocitose e a quimiotaxia dos neutrófilos (Yin-Ching 2002).

e) **AEROBACTINA**, a necessidade de Fe^{3+} , muito importante no metabolismo das células procariotas, pode ser um dos fatores que levem à passagem de um microrganismo do sistema urinário para o sanguíneo. Neste caso, os microrganismos devem ter a capacidade de produzir sideróforos como a aerobactina – existente tanto em *E. coli* como em *K.pneumoniae* – cujas enzimas que intervêm na sua síntese, assim como o recetor de membrana, estão codificados no operão *iucABCDiutA* (Panina 2001).

f) **FÍMBRIAS**, promovem a aderência das bactérias às células uroepiteliais, sendo um pré-requisito para infeção (figura 14 e 15). Para isto, há envolvimento de estruturas de superfície bacteriana (adesinas) e componentes complementares (recetores) sobre as células epiteliais, ou no muco epitelial.

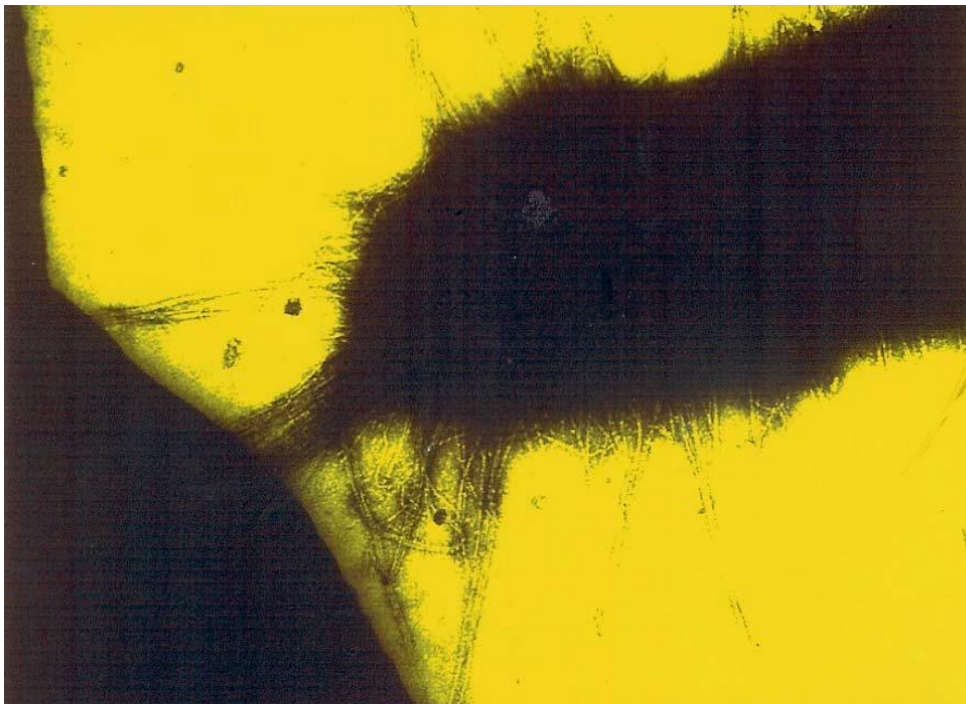


Figura 14: Adesão de uma bactéria através das fímbricas à superfície de eritrócitos (foto cedida por J. C. Sousa)

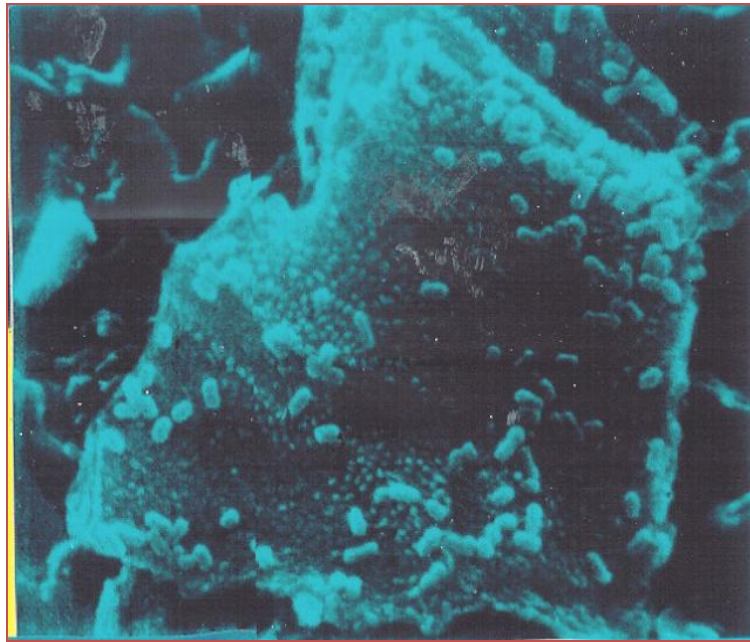


Figura 15: Célula do trato urinário com bactérias aderentes (foto cedida por J. C. Sousa).

As fímbrias (figura 16) são consideradas as adesinas ou fixadores da superfície bacteriana mais comumente responsáveis pela aderência. Há 2 tipos de fímbrias: fímbria tipo 1 ou Manose sensíveis (MS), cujo recetor é a manose e a fímbria P ou Manose resistentes (MR), que se liga aos antígenos dos eritrócitos do grupo sanguíneo P e em células epiteliais, cujo recetor é parte de um glicosíngolípido com resíduos D-galactose (Wood 2006).



Figura 16: Representação de fímbrias bacterianas (foto cedida por J. C. Sousa).

As fímbrias do tipo 1, codificadas no operão *fim*, são conhecidas por mediarem a ligação e invasão do epitélio da bexiga através da adesina FimH (figura 17) – cujo recetor são as unidades terminais manosiladas de uroplaquina Ia e os recetores de integrinas β -1 e α -3, expressas abundantemente no epitélio urinário – e estão muito associadas a estirpes de *E.coli* uropatogénicas e *K. pneumoniae* isoladas das cistites (Ruiz 2002). Em *K.pneumoniae* são também conhecidas as fímbrias do tipo 3, codificadas no operão *mrk*, que promovem a ligação às células endoteliais e dos epitélios respiratório e renal, através da adesina MrkD - que tem como recetor o colagénio da matriz extracelular – mas o seu papel no estabelecimento das infeções urinárias ainda não está bem determinado (Jagnow 2003). Em *E. coli*, as fímbrias do tipo P, do operão *pap*, têm sido associadas à ocorrência de pielonefrites, sabendo-se que a sua abundância está relacionada com a severidade destas infeções. A adesina PapG reconhece resíduos de Gal α (1-4)Gal, presentes em eritrócitos e em células das vias urinárias superiores, nomeadamente nos rins. A estreita relação entre o rim e a corrente sanguínea sugere que possam ter uma elevada prevalência nas estirpes que conseguem penetrar na corrente sanguínea a partir do sistema urinário. *E. coli* tem ainda outro tipo de fímbrias envolvidas na adesão às células da bexiga, rim, endoteliais e eritrócitos, designadas por fímbrias do tipo S cuja adesina Sfas é responsável pelo reconhecimento de resíduos de ácido siálico nos recetores - codificados no operão *sfa* (Mulvey 2002).

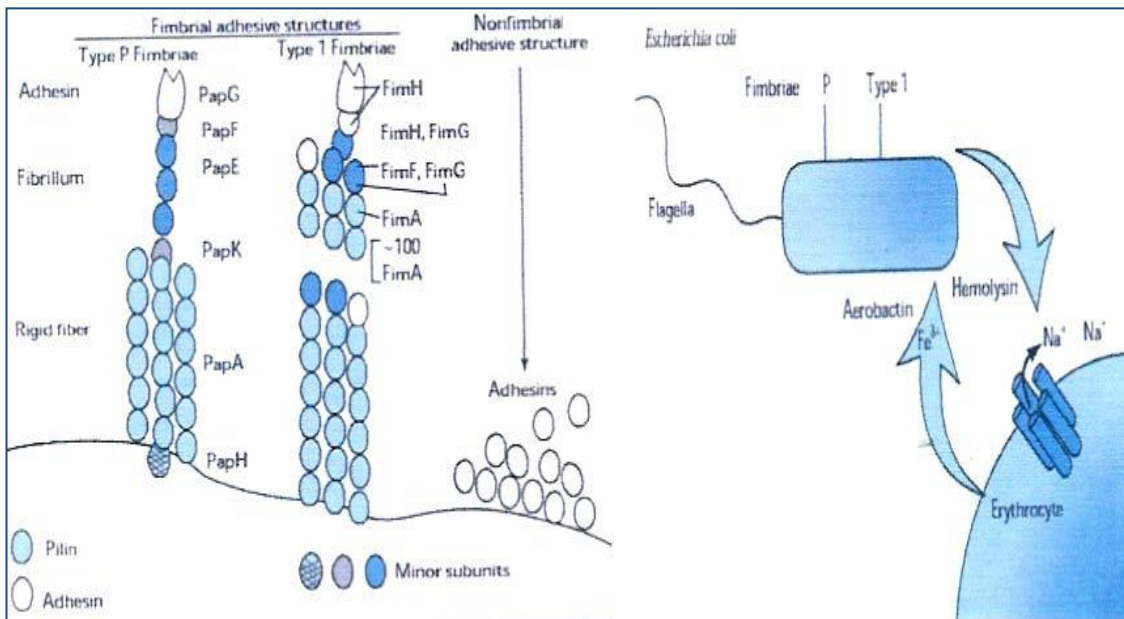


Figura 17: Esquema representativo das fímbrias tipo 1 e fímbrias P (foto cedida por J.C. Sousa)

g) FATOR NECROTIZANTE 1

Nas estirpes de *E.coli*, existe ainda outro fator de virulência que pode ter um papel importante na sua passagem do sistema urinário para o sanguíneo: o CNF-1 (*cytotoxic necrotizing factor 1*), ou fator necrotizante 1. Esta toxina penetra na célula hospedeira e pode levar à necrose ou apoptose, dependendo da concentração. Por um lado, promove a degradação do epitélio do aparelho urinário, e por outro inibe a ação dos neutrófilos, contribuindo para a manutenção e disseminação dos microrganismos nos tecidos (Smith 2008).

h) PROTEÍNA Usp

Pouco se sabe acerca da recentemente descoberta proteína Usp (*uropathogenic specific protein*), mas verificou-se que está associada a estirpes de *E.coli* uropatogénicas (UPEC). Esta hipotética colicina é muito comum em isolados de bacterémias com origem em infeções urinárias em doentes imunocomprometidos, o que indica que pode ter um papel importante no processo (Rijave 2008).

i) PÍLUS ECP

Recentemente foi também descrito o pílus ECP (*E. coli commom pilus*, também conhecido por *yagZ* ou *matB*), responsável pela adesão dos microrganismos comensais e patogénicos aos enterócitos (Rendón 2007). Sabendo que o cólon é o reservatório das estirpes de *E.coli* responsáveis por infeções urinárias recorrentes, a adesina Ecpa pode ter um papel determinante na manutenção no organismo hospedeiro.

Os fatores de virulência estão muitas vezes organizados em ilhas de patogénecidade. Estas regiões genómicas, que podem variar entre 10 e 200kbs, caracterizam-se por estarem presentes apenas nas estirpes patogénicas, terem um conteúdo G + C diferente, serem instáveis e na maioria das vezes estarem adjacentes a genes para tRNAs e flanqueadas por repetições directas. Em estirpes de *E. coli* uropatogénicas, as ilhas de patogénecidade mais estudadas são PAI I e II identificadas em

E. coli J96, PAI I e II e em *E. coli* CFT073 e PAI I a IV em *E. coli* 536, verificando-se que a PAI IV₅₃₆ é a mais representada em estirpes urinárias (Sabaté 2006). Os fatores de virulência codificados em cada um estão listados na tabela seguinte:

Quadro 4: Fatores de virulência codificados nas principais ilhas de patogenicidade em estirpes de *E.coli* uropatogénicas.

PAI	Fatores de virulência
I ₅₃₆	α -hemolisina, fímbrias CS12-like e F17-like
II ₅₃₆	α -hemolisina, fímbrias relacionadas com P, adesinas Hek e hemaglutinina-like
III ₅₃₆	Fímbrias S, sistema de sideróforos e salmoquelina, adesina Sap e protease de hemoglobina
IV ₅₃₆	Sistema de sideróforos yersiniabactina
I _{J96}	α -hemolisina, fímbrias P
II _{J96}	α -hemolisina, fímbrias Prs e CNF-1
I _{CFT073}	α -hemolisina, fímbrias P, aerobactina, sistema de transporte de carboidratos
II _{CFT073}	Fímbrias P e genes reguladores do metabolismo do ferro

Vários estudos tentaram estabelecer uma relação entre os quatro principais grupos filogenéticos de *E.coli* (A, B1, B2 e D), a resistência a antibióticos e a virulência. Picard *et alii*. foram os primeiros a reconhecer o grupo B2 como o mais virulento e A e B1 como essencialmente comensais (Picard 1999). E Jonhson *et alii*, 2005, verificaram que o grupo B2 é o mais comum em estirpes isoladas a partir de infecções urinárias (Johnson 2005). Estudos recentes sugerem que os microrganismos resistentes às quinolonas têm menos fatores de virulência que as suscetíveis, existindo controvérsias acerca de este fenómeno se dever ou não à maior virulência do grupo B2, ao qual pertencem grande parte das estirpes sensíveis (Piatti 2008).

A importância dos fatores de virulência expressos pelos agentes uropatogénicos varia consoante o tipo de ITU: em infecções complicadas têm mais importância os fatores ou morbidades associadas ao hospedeiro, pois, caso existam, tornam mais fácil ao agente a infecção; já em ITU não complicadas em que o hospedeiro seja saudável, o agente terá de expressar mais fatores de virulência para conseguir estabelecer uma infecção (Rendón 2007).

8. Diagnóstico

O estabelecimento de critérios de diagnóstico de ITU é bastante importante, pois o tratamento deve ser instituído o mais rapidamente possível. O atraso do diagnóstico e da instituição da medicação pode conduzir a lesão renal irreversível, a cicatriz renal.

Um diagnóstico provável de ITU resulta da conjugação de manifestações clínicas sugestivas com uma análise de urina com fita teste positiva e uma análise citoquímica de urina positiva. A análise de urina com fita teste é considerada positiva desde que um dos parâmetros, enzima esterase leucocitária (EL) ou nitritos, seja positivo. O confronto com um resultado positivo na fita teste obriga necessariamente a uma análise citoquímica de urina, que é positiva se demonstrar: leucocitúria e presença de nitritos, ou leucocitúria com bacteriúria, ou bacteriúria isolada ou por fim presença isolada de nitritos. Perante este quadro é adequado iniciar a antibioterapia empírica (Shaikh 2008).

O diagnóstico provável dará lugar a um diagnóstico definitivo aquando do conhecimento do exame cultural da urina (Whiting 2005).

Outros exames laboratoriais suportam o diagnóstico de ITU: 1) o hemograma com leucocitose e neutrofilia e a elevação da proteína C reactiva (PCR), em contexto adequado, são indicativos de pielonefrite e 2) as hemoculturas confirmam uma possível urosépsis (Whiting 2005).

O exame imagiológico de escolha para documentação de uma pielonefrite aguda é a cintigrafia renal com ácido dimercaptosuccínico marcado com tecnécio 99m (DMSA-Tc 99m).

As consequências da falha de um diagnóstico de ITU, quer por ausência de suspeita clínica, quer por má utilização dos testes de diagnóstico, reveste-se de alguma gravidade. Em primeiro lugar, se não é diagnosticada a ITU, também o não são possíveis malformações do trato urinário subjacentes passíveis de tratamento. Em segundo lugar, não se previne o aparecimento de cicatrizes renais associadas a episódios repetidos de ITU e as complicações a ela associadas como a Hipertensão e a Insuficiência Renal Crónica. Por fim, se não há suspeita clínica de ITU, também não se

contempla a hipótese de urosépsis, cujo risco varia entre os 2,2% e os 9% com taxas de mortalidade que chegam a atingir os 12% em alguns estudos (Downs 2005).

9. Tratamento

Na terapêutica antimicrobiana da ITU devem ter-se em conta diferentes fatores, como o tipo de ITU e o conhecimento prévio do agente etiológico que provavelmente estará na origem da infecção. Igualmente importante é o conhecimento do perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos desse mesmo agente etiológico, de forma a poder iniciar a terapêutica o mais rapidamente possível (Rolo 2006).

Os antibióticos a utilizar na ITU são eliminados do organismo humano por via urinária. Nestas circunstâncias fazem parte do esquema terapêutico da ITU as seguintes famílias de antibióticos:

1. Anti-parietais – antibióticos inibidores da biossíntese do mucopeptídeo ou peptidoglicano (figura 18). É o caso da fosfomicina (figura 19), glicopéptidos (figura 20) e antibióticos β -lactâmicos (figura 21) (penicilinas, cefalosporinas, monobactams e carbapenems).

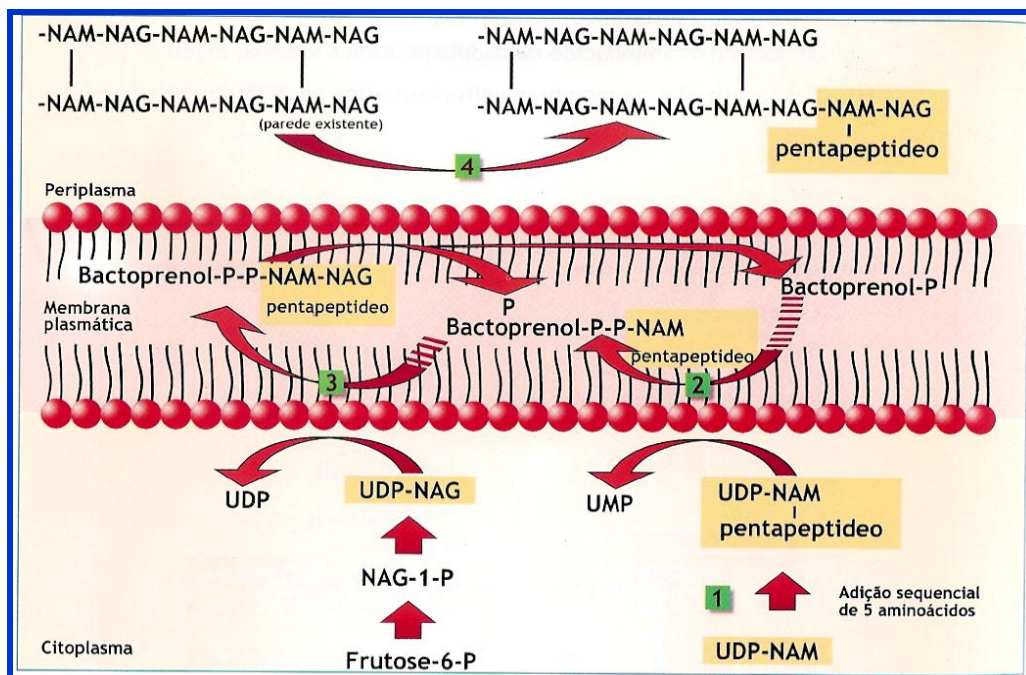


Figura 18: Biossíntese do peptidoglicano (J. C. Sousa 2005)

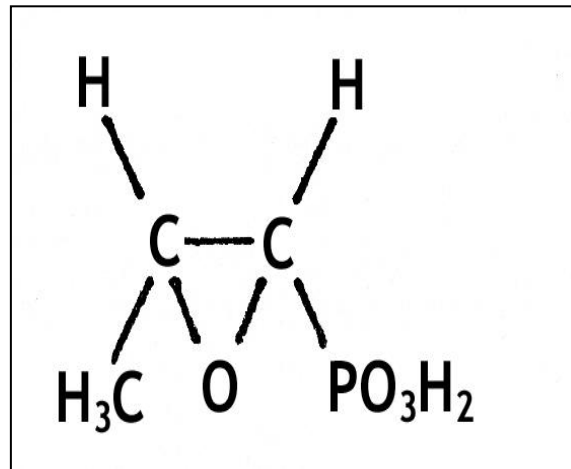


Figura 19: Estrutura química da Fosfomicina (J. C. Sousa 2005)

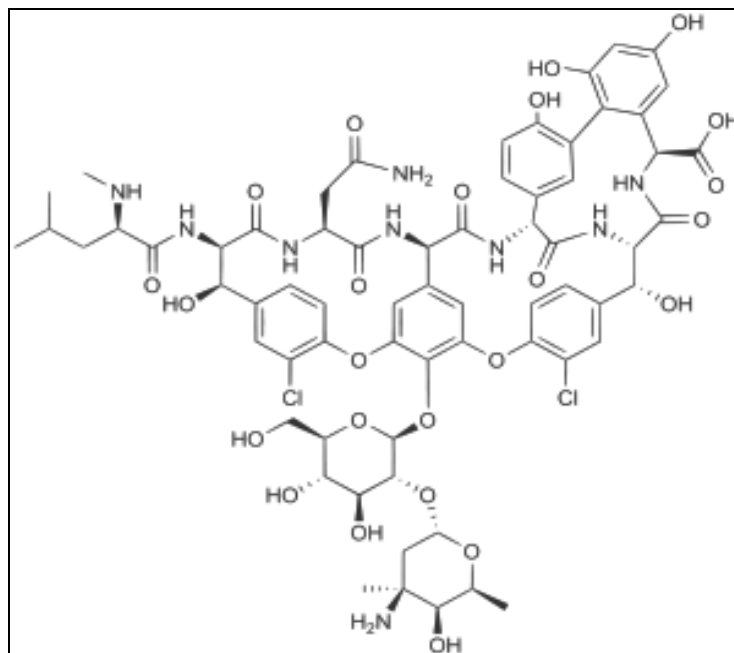
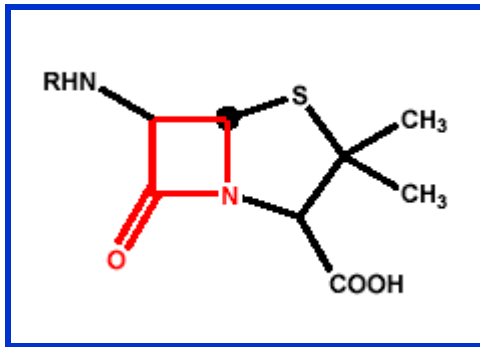
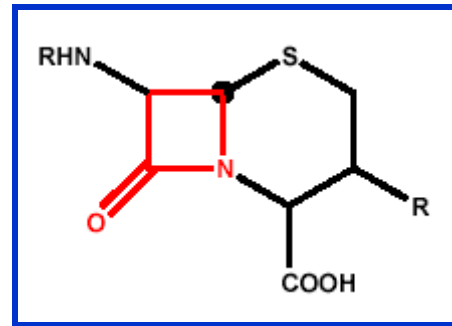


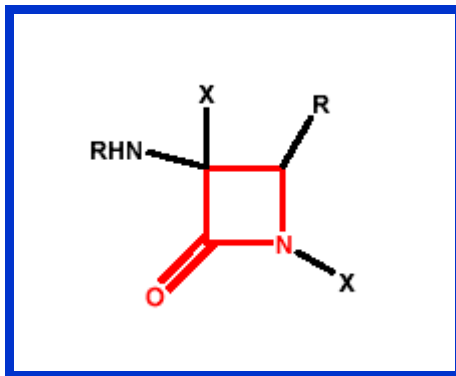
Figura 20: Estrutura química da Vancomicina (J. C. Sousa 2005)



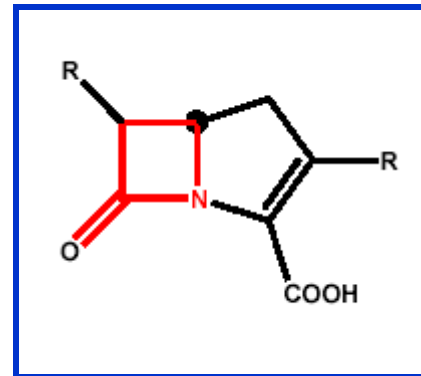
Penicilinas



Cefalosporinas



Monobactamos



Carbapenemos

Figura 21: Estrutura química das classes dos antibióticos β -lactâmicos (J. C. Sousa 2005)

2. Inibidores da síntese proteica: aminoglicosídeos (figura 22);

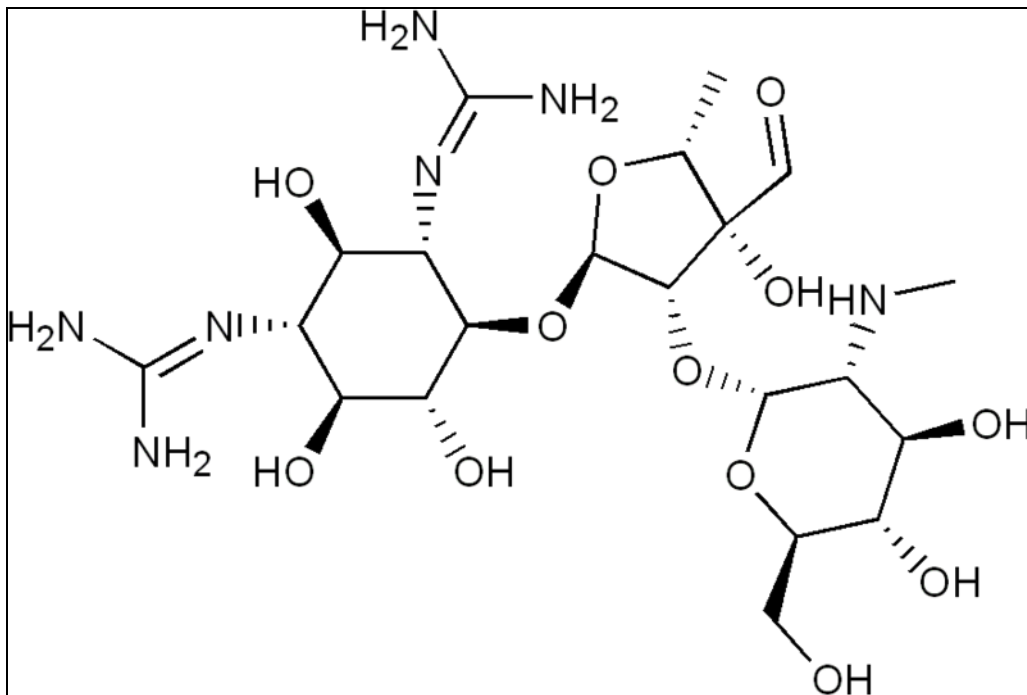


Figura 22: Estrutura química da Estreptomicina (J. C. Sousa 2005)

3. Inibidores da síntese dos ácidos nucleicos: quinolonas (figura 23);

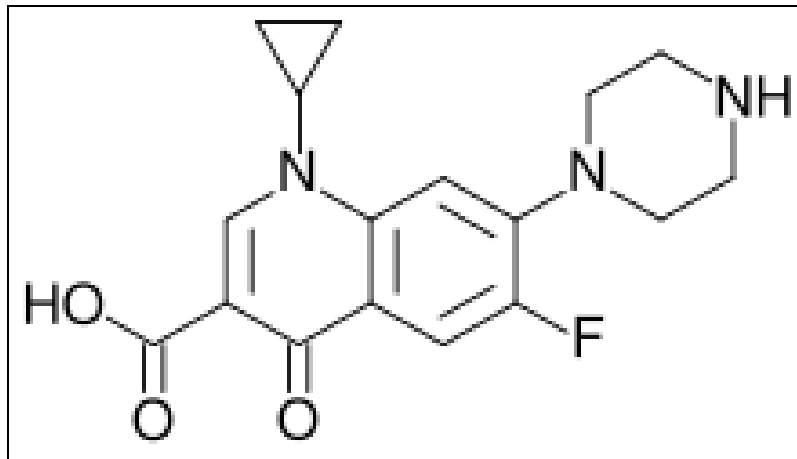


Figura 23: Estrutura química da Ciprofloxacina (J. C. Sousa 2005)

4. Anti-metabolitos: sulfonamidas e trimetoprim (figura 24 e 25);

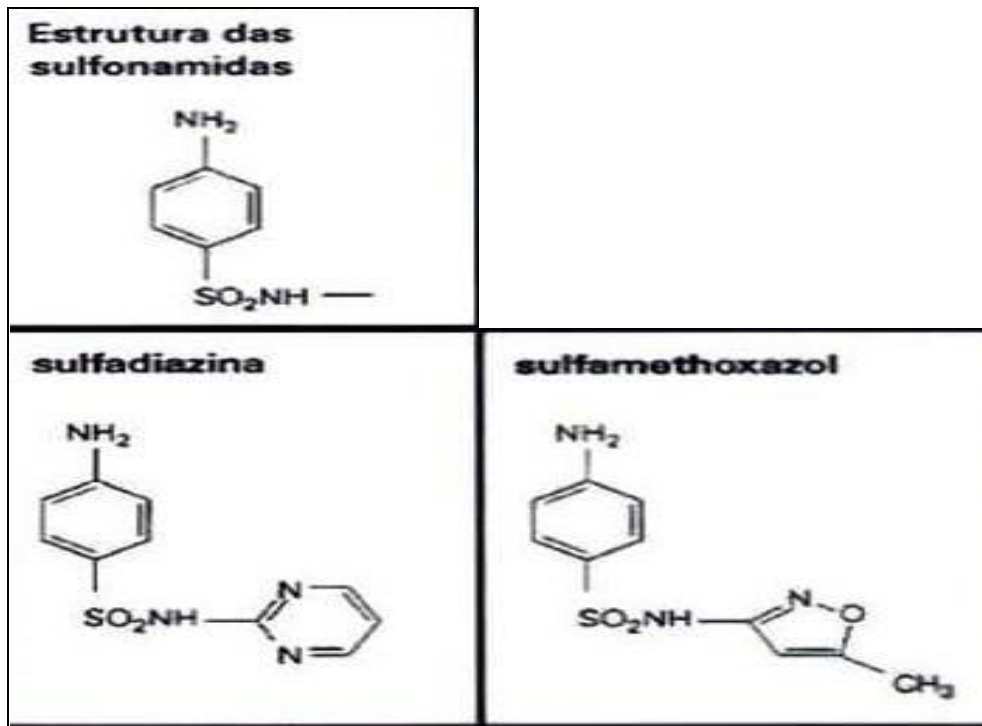


Figura 24: Estrutura química das sulfonamidas (J. C. Sousa 2005)

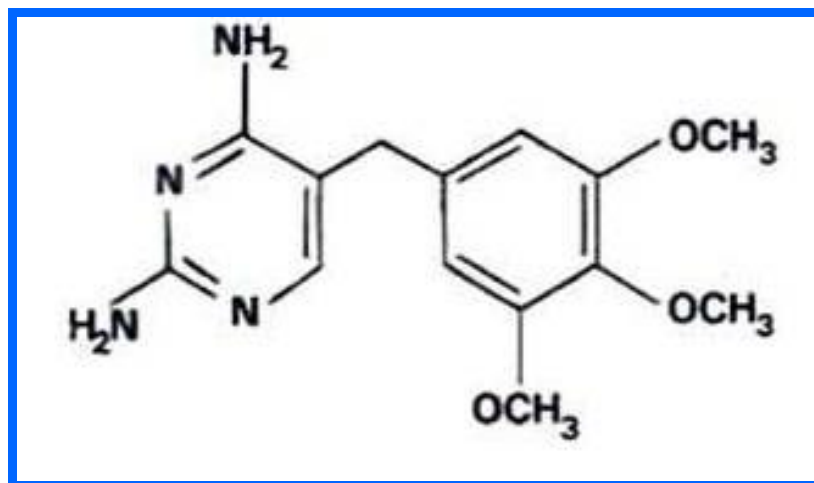


Figura 25: Estrutura química do Trimetoprim (J. C. Sousa 2005)

5. Nitrofurantoína (figura 26).

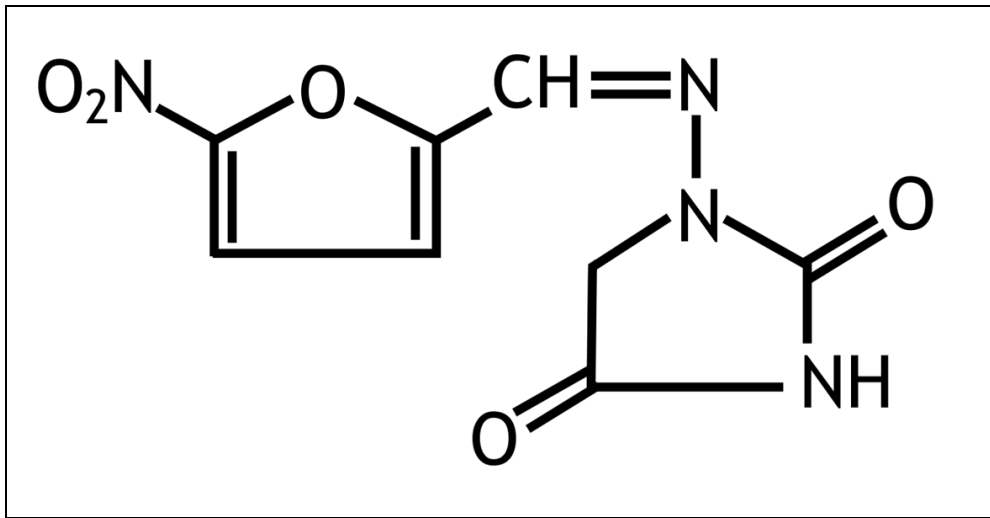


Figura 26: Estrutura química da Nitrofurantoína (J. C. Sousa 2005)

Outro fator que tem sido amplamente discutido, no que concerne à terapêutica, é o tempo de duração, devendo ter-se em conta que regimes de curta duração são mais fáceis de seguir, o seu custo é menos elevado e as reações adversas surgem menos frequentemente, não esquecendo, no entanto, de ponderar as despesas relacionadas com eventuais recorrências ou falhas do tratamento (Grabe 2008).

O tratamento de ITU baixa (cistite) de origem comunitária em mulheres jovens imunocompetentes e sem fatores associados à ocorrência de ITU complicada pode ser instituído empiricamente sem a solicitação de urocultura. Para isto deve existir dois ou mais dos sintomas como disúria, urgência miccional, polaciúria, nictúria e dor suprapúbica, associado ao encontro de leucocitúria na urina tipo 1 (Lawrenson 2001). Já em mulheres idosas ou diabéticas, a investigação com urocultura é necessária, o tempo de uso dos agentes deve ser prolongada (10 a 14dias) e a ciprofloxacina 500mg VO de 12/12h passa a fazer parte das opções terapêuticas (Beyer 2001).

Em gestantes com cistite de origem comunitária, algumas contra-indicações relativas a determinados antimicrobianos promovem uma redução significativa com relação aos fármacos potencialmente utilizáveis. As possibilidades terapêuticas disponíveis para as gestantes são antibióticos beta-lactâmicos, nitrofurantoína e fosfomicina (Krcmery 2001).

Quando a cistite ocorre em pacientes do sexo masculino a ciprofloxacina é uma opção terapêutica e o tempo de tratamento prolonga-se para 10 a 14 dias. Caso o paciente possua mais de 60 anos justifica-se a realização do exame de próstata e a solicitação de urocultura e teste de sensibilidade a antimicrobianos deve ser realizada em todos os casos.

O uso de Sulfametoxazol+Trimetoprin, amplamente difundido em guias internacionais, poderá ser utilizado baseado em teste de sensibilidade a antimicrobianos e não em tratamento empírico, devido ao aumento de resistência deste fármaco em isolados de *Escherichia coli* (Gupta 2009).

Os antimicrobianos da classe dos aminoglicosídeos, apesar de possuírem excelente ação sobre enterobactérias no trato urinário, têm o seu uso restrito devido ao seu potencial de nefrotoxicidade. Entretanto são opções válidas nos casos de contra-indicações de outros agentes ou guiado por teste de sensibilidade a antimicrobianos, não sendo, portanto indicado entre as primeiras opções para tratamento. Os fármacos e doses utilizadas são: Gentamicina 3mg/Kg/dia dividido em 3 doses diárias e Amicacina 15mg/Kg/dia em dose única com infusão de 1 h (Taber 2008).

A ITU alta (pielonefrite) de origem comunitária e não complicada inicialmente pode ser tratada em regime de ambulatório, com reavaliação a cada 48h para determinar a efetividade do tratamento. Em pacientes com sinais de instabilidade ou com fatores associados à ocorrência de ITU complicada, devem preferencialmente ser internados. Nestes pacientes o uso de antimicrobianos endovenosos deverá ser instituído até que se encontrem sem febre por um período de 48 a 72 h, e recorrem posteriormente à terapia por via oral. Em caso de internamento hospitalar, recomenda-se a colheita de hemoculturas e a realização de ultrassonografia (Taber 2008).

O tratamento da ITU hospitalar baixa ou alta, considerando a variedade de microrganismos infetantes no ambiente hospitalar e a variação da sua sensibilidade deve fundamentar-se no isolamento da bactéria na urocultura e na sensibilidade demonstrada ao antibiograma (Kalsi 2003).

A bacteriúria assintomática definida pela presença de bactérias na urocultura (>100.000UFC/ml) e ausência de sinais e sintomas clínicos de infecção não deve ser tratada em mulheres jovens não grávidas. Em gestantes, pacientes submetidos a

transplantes de órgãos sólidos, granulocitopenia, pré-operatório de cirurgias urológicas e pré-operatório de colocação de próteses, deve-se instituir tratamento para bacteriúria assintomática guiado pelo teste de sensibilidade a antimicrobianos (Krcmery 2001).

Quadro 5: Opções terapêuticas para Infecções do Trato Urinário (adultos com função renal normal) (Jarbas 2010).

Classificação da ITU	Fármacos
ITU baixa (cistite) de origem comunitária em mulheres jovens imunocompetentes e sem fatores associados à ocorrência de ITU complicada	<ol style="list-style-type: none"> 1. Norfloxacin 400mg Via Oral (VO) de 12/12h por 7 dias; 2. Nitrofurantoina 100mg VO de 6/6h por 7dias; 3. Cefuroxima 250mg VO de 12/12h por 7dias; 4. Fosfomicina 3g de pó, diluídos em meio copo de água, toma única.
ITU alta (pielonefrite) de origem comunitária e não complicada (tratamento ambulatorial com reavaliação a cada 48h)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ciprofloxacina 500mg VO de 12/12h por 10 a 14dias; 2. Cefuroxima 500mg VO de 12/12h por 10 a 14 dias.
ITU alta de origem comunitária com fatores de complicação (tratamento inicial em regime de internamento hospitalar)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ciprofloxacina 400mg IV de 12/12h por 14dias; 2. Cefuroxima 750mg IV de 8/8h por 14 dias 3. Ceftriaxona 1g IV de 12/12 h por 14 dias;
ITU de origem hospitalar (o tratamento deve ser orientado pela urocultura e antibiograma.)	Fármacos potencialmente activos contra agentes hospitalares: <ol style="list-style-type: none"> 1. Ciprofloxacina 400mg IV de 12/12h; 2. Ceftazidima 2g IV de 8/8h; 3. Cefepima 2g IV de 12/12 ou 8/8h; 4. Ampicilina 2g + Sulbactan 1g IV de 8/8h ou 6/6h; 5. Piperacilina 4g + Tazobactan 0,5g IV de 8/8h; 6. Imipenem 500mg IV de 6/6h; 7. Amicacina 15mg/Kg/dia em dose única; 8. Polimixina B 25.000UI/kg/dia fraccionada em infusões de 12h.

Nos casos em que a ITU é causada por fungos, a *Candida albicans* predomina entre os agentes isolados. A abordagem nestes casos é semelhante aos agentes bacterianos: candidíase assintomática (ausência de sintomas clínicos, ausência de piúria

e presença de urocultura positiva com >10.000 UFC/ml) em pacientes sem fatores de risco, estes não deverão receber tratamento. Na presença de fatores de risco (transplante de órgãos sólidos, granulocitopenia, pré-operatório de cirurgias urológicas) e sondagem vesical de demora (SVD), deve-se retirar a sonda a colectar nova amostra de urocultura em 48h. Caso a positividade persista, está indicado o tratamento; - candidíase sintomática: sempre retirar ou trocar a SVD quando presente e instituir o tratamento, principalmente, para pacientes que tenham sido submetidos previamente a múltiplos agentes antimicrobianos, transplante, granulocitopenia ou manipulação invasiva ou cirúrgica das vias urinárias (Colombo 2007).

O tratamento da ITU fúngica deve ser orientado pela cultura, pois existem resistências aos fármacos mais comumente utilizados na abordagem empírica. Entretanto quando esta abordagem é necessária, o uso de Fluconazol 200mg por dia por 7 a 14 dias deve ser instituído. Em casos em que o agente é resistente a este antifúngico deve utilizar-se Anfotericina B na dose de 0,3 – 1mg/Kg (Pappas 2004).

9.1 Resistência aos antibióticos

O mecanismo mais importante de resistência aos β -lactâmicos em bactérias Gram-negativo é a produção de β -lactamases de espectro alargado (ESBLs). Estas enzimas hidrolisam a penicilina, as cefalosporinas, com exceção das cefamicinas (cefoxitina), aztreonamo, carbapenemos e são inibidas pelo ácido clavulânico (Livermore 2008). As ESBLs apresentam elevada prevalência mundial nomeadamente as do grupo TEM, SHV e CTX-M (Cantón 2008).

A fosfomicina tem revelado uma boa atividade contra *E. coli* uropatogénica e é uma boa alternativa para o tratamento da ITU por *E. coli* produtoras de ESBLs (Oteo 2010 e Karagergopolus 2012).

As enzimas do tipo CTX-M surgiram no início dos anos 90, na África do Sul, presumivelmente adquiridas através de transferência de elementos genéticos móveis de bactérias ambientais. Este tipo de enzimas, ao contrário das SHV e TEM, são consideradas cefotaximases pois têm uma maior atividade hidrolítica para cefotaxima do que para a ceftazidima (cerca de 35 vezes superior). No entanto, novas variantes com

elevada atividade para ambos os antibióticos já existem, como, por exemplo, CTX-M-15 (Branger 2005).

Microrganismos que produzem enzimas do tipo CTX-M tornaram-se o grupo mais prevalente nos últimos anos, particularmente em alguns países da Europa e da América do Sul. Em Portugal, a prevalência de *E. coli* produtora de β -lactamases tem vindo a aumentar com predominância de enzimas CTX-M a causar infeções do trato urinário tanto no meio hospitalar como na comunidade. Estudos em hospitais portugueses demonstram a disseminação de CTX-M-14, CTX-M-15, CTX-M-32, TEM-24, TEM-52, GES e SHV-12. Em 2008 Portugal apresentava uma taxa de isolados de *E. coli* resistentes às cefalosporinas de terceira geração entre 10 e 25%, de acordo com o Sistema Europeu de Vigilância à Resistência aos Antibióticos (EARSS) (Branger 2005).

Estirpes de *E. coli* hiperprodutoras de β -lactamase Amp C cromossómicas e plasmídicas ocorrem esporadicamente e causam resistência significativa às cefalosporinas e ao ácido clavulânico, sem contudo inativar os carbapenemos (Jorgensen 2010)

Num estudo retrospectivo das bactérias multirresistentes provenientes do Hospital de Santa Maria em Lisboa, verificou-se que, doentes, em situação de hospitalização ou de consulta externa, apresentavam infeções urinárias sempre com a mesma espécie bacteriana, durante períodos que se estenderam até quatro anos. De modo a compreender se estes doentes apresentavam infeções recorrentes ou de repetição tornou-se necessário verificar se esta seria a mesma estirpe bacteriana (infeções recorrentes) ou se seriam estirpes diferentes (infeção de repetição) e quais os fatores que permitiriam às estirpes bacterianas permanecerem no hospedeiro apesar da terapêutica antimicrobiana instituída. Assim o objectivo principal deste trabalho foi estudar os fatores de virulência e de resistência aos antibióticos em estirpes de *E. coli* uropatógenicas provenientes de quatro doentes com episódios sucessivos de infeção urinária e a repercussão no hospedeiro (Narciso 2010).

Este estudo concluiu que a emergência de estirpes produtoras de ESBLs nas infeções urinárias pode ter como causa a antibioterapia administrada nos últimos anos, contribuindo para a seleção de estirpes mutantes, nomeadamente aos antibióticos β -lactâmicos e quinolonas. Verificaram que as estirpes consideradas “comensais”, predominantes no estudo, têm uma vantagem adaptativa em relação às estirpes

patogénicas, porque além de possuírem fatores de virulência, que lhes permitem causar infeções urinárias, têm mecanismos de evasão ao sistema imunitário em que o hospedeiro as reconhece como comensais. A magnitude da infeção ou da colonização do epitélio depende não só de fatores de suscetibilidade do hospedeiro mas dos fatores de virulência e de resistência aos antibióticos das estirpes bacterianas (Narciso 2010).

Recorre-se cada vez mais ao Multilocus Sequence Typing (MLST) para caraterizar isolados bacterianos e estabelecer facilmente relações entre eles. Esta técnica baseia-se na análise das sequências de fragmentos internos de genes housekeeping, que consoante as alterações nucleotídicas fornecem um perfil alélico para cada isolado. Estes perfis são cruzados numa base de dados internacional, facilitando a troca de informação à escala global e permitindo o estudo da disseminação das estirpes à escala global. No entanto, o facto de várias instituições se basearem na amplificação de diferentes fragmentos torna-se uma barreira à troca de informação. A aplicação desta técnica em isolados recolhidos em Portugal permitiria não só distinguir clones bacterianos, como também identificar surtos e estirpes endémicas de cada hospital e realizar estudos epidemiológicos a nível nacional e mesmo internacional (Jaureguy 2008).

9.2 Problema das Interações

A administração conjunta de dois ou mais fármacos é uma situação comum na prática clínica e pode ter como objectivo obter os efeitos terapêuticos desejados. Podem, porém, surgir interações, definidas como uma alteração na intensidade e duração da resposta de um fármaco pela presença de outro.

Um dos principais sistemas enzimáticos do organismo, que actua sobre xenobióticos, é o citocromo P450. Localiza-se no retículo endoplasmático liso, mitocôndrias e outras membranas. Está intimamente ligado a outro componente vital do sistema: NADPH citocromo P450 redutase. O citocromo P450 é constituído por 40 isoenzimas cuja expressão genética está em 27 famílias de genes (Rocha 2004).

A indução ou inibição destas enzimas, também chamadas microssomais, pode originar fenómenos de toxicidade aumentada ou atividade diminuída. A alteração dos

níveis de citocromo P450 é influenciada por: medicamentos, alimentação, hábitos sociais e estado de saúde (Rocha 2004).

A indução do citocromo P450 é menos importante que a inibição pois esta última origina um aumento rápido dos níveis sanguíneos do fármaco, exacerbando os seus efeitos tóxicos. De uma forma geral, altera a biodisponibilidade de outros fármacos também metabolizados por esta via. Em contraste, a indução do citocromo P450 diminui os níveis sanguíneos, o que compromete a eficácia terapêutica (Rocha 2004).

No tratamento de infeções urinárias tem que haver um controlo rigoroso e seguro das dosagens prescritas, e saber sempre que medicamentos o doente está a fazer para tratamento de outras patologias, pois se lhe é prescrito um antibiótico que inibe o citocromo P450, e se está a tomar outros fármacos como a mesma ação sobre o citocromo P450, esta associação poderá causar um aumento de fármaco na circulação sanguínea e provocar efeitos tóxicos graves no doente que podem ser fatais.

Outra interação frequente que devemos alertar, é a interação medicamentosa com contraceptivos orais. Por exemplo vários estudos clínicos demonstram que a rifampicina, tetraciclina, ampicilina e eritromicina diminuem os níveis sanguíneos de etinilestradiol e progesterona. São potentes indutores das enzimas do citocromo P450 presentes no fígado, o que ocasiona um aumento do metabolismo de alguns fármacos, como os anticoncepcionais. Este é um assunto de relevância, pois a ineficácia contraceptiva leva à conceção não planeada (Rocha 2004).

Assim nós Farmacêuticos devemos estar atentos a possíveis interações dos antibióticos usados no tratamento de infeções urinárias com medicação que o doente já esteja a tomar para outras patologias, ou até determinados alimentos, pois podem alterar a biodisponibilidade, a ação ou a toxicidade de uma dessas substâncias ou de ambas.

10. Vacina oral

Estima-se que em Portugal as infeções urinárias de repetição sejam responsáveis por cerca de 200 mil consultas. Calcula-se que 25 a 50% das mulheres terão infeções urinárias pelo menos uma vez na vida. Por sua vez, quando ocorrem mais de dois episódios em seis meses ou mais que três casos no ano surgem as infeções recidivantes ou recorrentes, que em 95% dos casos, são causadas por reinfeção (Tavares 2005).

“As mulheres são muito afetadas, porque em vários anos elas têm um ou mais episódios de infeção urinária que reduzem significativamente a sua qualidade de vida”, revelou durante o Congresso Português de Obstetrícia e Ginecologia, Maria Huber, especialista do Instituto de Medicina Molecular e Pesquisa Celular do Hospital da Universidade de Freiburg, Alemanha. De acordo com a especialista, “é muito importante utilizar um fármaco que reduza eficazmente as infeções recorrentes”. Assim um extrato liofilizado obtido a partir de estirpes seleccionadas de *E.coli* tem demonstrado grande eficácia, nomeadamente na redução do número de episódios infecciosos agudos e diminuição de bactérias e leucócitos na urina (Tavares 2005).

O fármaco consiste na imunoestimulação dos componentes derivados da estirpe 18 *E. coli* e é administrado por via oral. Estimula as diferentes partes do sistema imunitário específico e inespecífico.

Para avaliar mais uma vez a eficácia deste tratamento imunitário, um estudo avaliou, durante um ano, os benefícios do fármaco na prevenção das infeções recorrentes. Este estudo europeu com 52 centros, incluindo Portugal, realizado em 2005, que envolveu 454 mulheres entre os 18 a 65 anos com pelo menos três episódios no passado e três sintomas até começar o estudo, nomeadamente disúria e ardor. Os resultados mostraram uma redução significativa do número de infeções urinárias de repetição: 34 por cento. Este estudo concluiu que estes resultados são muito positivos uma vez que as mulheres têm menos infeções recorrentes, ou seja, apresentam menos problemas e menos necessidade de utilizar antibióticos. Conclui ainda que não existe razão para não se tratar as mulheres que necessitam deste fármaco, pois é um medicamento válido e valioso no tratamento das infeções urinárias com uma taxa de benefício/risco favorável (Tavares 2005).

11. Custos das infeções urinárias

Um estudo realizado em Portugal com 1110 doentes com ITU, em dois períodos: 2001-2002 e 2004-2005, teve como objetivo calcular os custos de diagnóstico e terapêutica das ITU. A amostra era constituída por 85,5% e mulheres. A idade média +/- desvio-padrão foi de 46,9 +/- 19,1 anos. Em 51% dos doentes ocorreu um episódio isolado de ITU. Nos restantes, o número médio anual de episódios de infeção urinária recorrente foi de 3,2 episódios. Em 63% dos doentes a ITU foi acompanhada de dois sintomas e cerca de 6% não teve qualquer sintoma. A bactéria *E.coli* foi identificada em 65% dos doentes como bacteriúria (Rabiais 2010).

A hipótese de um episódio recidivante (IUR) estava aumentada em doentes com doença urológica e com vida sedentária e diminuído em mulheres grávidas. O número médio anual de episódios preditos de IUR foi 1,55, com ausência de IUR em 46% dos casos (Rabiais 2010).

Os custos foram divididos em custos da terapêutica farmacológica e custos de diagnóstico. O custo médio estimado para a terapêutica farmacológica entre mulheres adultas com IUR, foi de 26,2€ (IC 95%:23€ - 30€). O valor previsto para a probabilidade de custo de diagnóstico elevado é de 68,4% (IC 95%: 61,2€ - 74,8€) e, conseqüentemente, um custo médio de diagnóstico de 136€ (IC 95%: 126€ - 145€). Assim, o custo médio previsto para o tratamento de um episódio de ITU (diagnóstico mais terapia farmacológica), em mulheres adultas com IUR, é de 162€ (IC 95%: 147€ - 175€), um valor 25€ superior ao valor previsto para ITU em mulheres adultas sem IUR. Assim, estratégias de prevenção destas infeções poderão fazer decrescer este custo significativamente (Rabiais 2010).

Considerações Finais

A infecção do trato urinário constitui uma das doenças infecciosas mais comuns e frequentes na prática clínica, com risco de morbilidades a longo prazo, merecendo grande atenção nas pesquisas e estudo dentro das ciências médicas.

A virulência tem um papel fundamental no estabelecimento de infecções urinárias contribuindo para a adesão e invasão do epitélio do hospedeiro. Por outro lado, a antibioterapia administrada nos últimos anos permitiu seleccionar estirpes resistentes aos antibióticos que tornam cada vez mais difícil o tratamento e erradicação de infecções urinárias. A *Escherichia coli* é o uropatógeno mais frequente, tanto em mulheres como em homens.

Deve-se ter em conta que o sucesso na terapêutica da infecção urinária depende do uso correcto dos fármacos antibacterianos. Se determinado fármaco está a produzir bons resultados deve ser mantido o tempo suficiente. Por outro lado, se a terapêutica empregue revela-se ineficaz, deve ser modificada o mais depressa possível.

É importante que os Profissionais de Saúde, sensibilizem os utentes estabelecendo estratégias de prevenção destas infecções, contribuindo assim para a diminuição das taxas de morbilidade, mortalidade, custos de tratamento e consumo de antibióticos associadas às ITU. Assim sendo, a prevenção primária é o primeiro passo a dar, de modo a evitar recidivas. Atitudes simples prendem-se com a ingestão de grande quantidade de fluidos de modo a produzir urina abundante, a micção regular, o esvaziamento vesical completo, evitar a obstipação e uma correcta higiene perineal.

Inúmeros estudos de investigação contribuíram de forma decisiva para o conhecimento atual sobre a infecção urinária. O tema reúne consenso na maioria das suas vertentes.

Bibliografia

- Akram, M., Mohammed, S., Khan, A. (2007). *Etiology and antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in JNMC Hospital Aligarh, India*, Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials 6: 4-10.
- Anderson, G., Wright, S., Abbott, D. (2003). *Fetal renal pelvic dilatation – poor predictor of familial vesicoureteric reflux*. Pediatric Nephrology, Vol.18, 902-905.
- Berkow, R., Fletcher, A. (2002). *Manual Merck*, ed. Merck Sharp & Dohme.
- Beyer, I., Mergan, A., Theunissen, C. (2001). *Management of urinary tract infections in the elderly*. Z Gerontol Geriatr; 34:153-7.
- Branger, C., *et alii*. (2005). *Genetic background of Escherichia coli and extended Spectrum B-lactamase type Emerg Infect Dis*; 11(1):54-61.
- Cantón, R., *et alii* (2008). *Prevalence and spread of extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacteriaceae in Europe*. Clin. Microbiol. And Infect, 14(1):144-153.
- Castonguay, M., Koester, W., Landin, P. (2006). *Biofilm formation by Escherichia coli is stimulated by synergistic interactions and co-adhesion mechanisms with adherence – proficient bacteria*. Research in Microbiology 157:471-478.
- Colombo, L., Guimarães, T. (2007). *Candidúria: uma abordagem clínica e terapêutica*. Rev Soc Bras de Med Trop; 40(3): 332-7.
- Conway, P., Cnaan, A., Zaoutis, T. (2007). *Recurrent urinary tract infections in children*. The Journal of the American Medical Association, vol 298, Nº2, 179-186.
- DeFoor, W., *et alii*. (2003). The Journal of Urology, Vol. 170, 2402-2404.
- Ditchfield, M., *et alii*. (1994). *Risk factors in the development of early renal cortical defects in children with urinary tract infections*. American Journal of Roentgenology, 162, 1393-1397.
- Downs, M. (2005). *Technical report: tract infections in febrile infants and young children*, Pediatrics, vol. 103, nº4. Disponível em: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/103/4/e54>. [consultado em Março 2012]

- Duarte, D. *et alii.* (2002) *Urinary infection in pregnancy: analysis of diagnostic methods and treatment.* Rev. Bras. Ginecol. Obstet., Rio de Janeiro, Vol.24, nº7, p.471-477.
- Ferreira, C., Heilberg, P. (2001). *Infecção do trato urinário no pós-transplante renal em crianças.* J Bras Nefrol. 23: 18-24.
- Fircanis, S., McKay, M. (2010) *Recognition and management of extended Spectrum beta lactamase producing organisms (ESBL).* Med Health R I; 93(5):161-2.
- Geavy, F., Schaefer, F. (2008). *Comprehensive Pediatric Nephrology,* Mosby.
- Gillenwater, J. (2002). *Adult and Pediatric Urology,* 4th Edition, Lippincott Williams & Wilkins Publishers.
- Grabe, M., *et alii.* (2008). *Guidelines on the management of urinary and male genital tract infections.* European Association of Urology.
- Gunn, T., Mora D., Pease P. (1995). *Antenatal diagnosis of urinary tract abnormalities by ultrasonography after 28 weeks gestation: incidence and outcome.* American Journal of Obstetrics and Gynecology, Vol. 172, 479-486.
- Gupta, K., Scholes, D., Stamm, E. (2009). *Increasing Prevalence of Antimicrobial Resistance Among Uropathogens Causing Acute Uncomplicated Cystitis in Women.* JAMA; 281:736-8.
- Heilberg, T., Schor, N. (2003). *Abordagem Diagnóstico e Terapêutica na Infecção do Trato Urinário – ITU.* Revista da Associação Médica; 49(1):40-55.
- Hooton, T. (2000). *Pathogenesis of urinary tract infections: an update.* Journal of Antimicrobial Chemotherapy 46:1-7
- Jacobsen, M., Stickler, J., Mobley, T. (2008). *Complicated catheter-associated urinary tract infections due to Escherichia coli and Proteus mirabilis.* Clinical Microbiology Reviews 21: 26-59.
- Jagnow, J., Clegg, S. (2003). *Microbiology* 149:2397-2405.
- Jarbas, S., Vilar, F., Leal, C. (2010). *Infecção do trato urinário.* Medicina (Ribeirão Preto); 43(2): 118-25.
- Jauregui, F. *et alii.* (2008). *J Clin Microbiol* 46(2):480-487.
- Johnson, J. *et alii.* (2005). *J Clin Microbiol* 43(12):6064-6072.

- Jorgensen, R., Nielsen, J. (2010). Prevalence and molecular characterization of clinical isolates of *E. coli* expressing an AmpC phenotype. *J. Ant Chemoter*; 65: 460-464.
- Kalsi, J., Arya, M., Mundy, A. (2003). *Hospital-acquired urinary tract infection*. *Int J Clin Pract*; 57:388-91.
- Karagergopolus and Cols (2012). *Fosfomycin: evaluation of the published evidence on the emergence of antimicrobial resistance in Gram-negative pathogen*. *J. Ant. Chemother*; 67:255-268.
- Krcmery, S., Hromec, J., Demesova, D. (2001) *Treatment of lower urinary tract infections in pregnancy*. *Int J Antimicrob Agents*; 17:279-82.
- Ksycki, F., Namias, N. (2009). *Nosocomial urinary tract infection*. *Surg Clin North*; 475-81.
- Lawrenson, R., Abrutyn, E., Hebel, R. (2001). *Antibiotic failure in the treatment of urinary tract infections in young women*. *J Antimicrob chemother*; 48:895-901.
- Lippert, H. (2005). *Anatomia Texto e Atlas*. Guanabara Koogan.
- Livermore, D. (2008). *Defining an extended – spectrum β -lactamase*. *Clin. Microbiol. and Infection*, 14 (1): 3-10.
- Lundstedt, A., *et alii*. (2007). *A Genetic basis of Susceptibility to Acute Pyelonephritis*. PLoS ONE.
- Marangoni, D., Moreira M. (1994). *Infeções do trato Urinário*. In: *Doenças Infeciosas: conduta, diagnóstico e terapêutica*. Rio de Janeiro; Guanabara Koogan, 994,302.
- Marques, N., Araújo, F., Ducla-Soares, L. (2005). *Medicina Interna*, 12(4):203-208.
- Martim, M., *et alii*. (2008). *Ureter ectopico como causa de pionefrosis e incontinência urinária*. *Actas Urológicas Españolas*, vol.32, Nº2, 256-260.
- Martini and Cols (2010). *Anatomy and Physiology*, ed Prentice Hall.
- Mendo, A., *et alii*. (2008). *Frequência de Infecções Urinárias em Ambulatório – dados de um laboratório de Lisboa*. *Revista Lusófona de Ciências e Tecnologia da Saúde*.
- Mulvey, M. (2002). *Cell Microbol* 4(5).257-271.

- Narciso, A. *et alii.* (2010). *Escherichia coli* Uropatogénica: Resistência aos Antibióticos Versus Fatores de Virulência. *Acta Urol* 27;2:11-20.
- Neto, D., *et alii.* (2003). *Infecção Urinária Comunitária: etiologia e sensibilidade bacteriana.* *Acta Cirúrgica Brasileira* 18: 36-38.
- Netter, H. (2000). *Atlas de Anatomia Humana*, 2ed. Porto Alegre: Artmed.
- Oteo, J., Pérez-Vázquez, M., Campos, J. (2010). *Extended-spectrum (beta)-lactamase producing Escherichia coli: changing epidemiology and clinical impact.* *Curr Opin Infect Dis*; 23(4):320-6.
- Panina, M., Mirnov, A., Gelfand, S. (2001). *Nucleic Acid Res* 29(24):5195-5206.
- Pappas, G., Rex, H. Sobel, D. (2004). *Guidelines for treatment of Candidiasis.* *Clin Infect Dis*; 38:161-89.
- Peleg, Y., Hooper C. (2010). *Hospital-Acquired Infections Due to Gram-Negative Bacteria.* *N Eng J Med*; 362(19):1804-13.
- Piatti, G. *et alii.* (2008). *J Clin Microbiol* 46(2):480-487.
- Picard, B. *et alii.* (1999). *Infect Immun* 67:546-5553.
- Rabiais, S., *et alii.* (2010). *Infecção Urinária recidivante: ocorrência, fatores de risco e custos de diagnóstico e tratamento.* *Acta Urologica*; 3:19-25.
- Rahn, D. (2008) *Urinary tract infections: contemporary management.* *Urol Nurs*; 28(5): 333-341.
- Rendón, M., *et alii.* (2007). *Commensal and pathogenic Escherichia coli use a common pilus adherence factor for epithelial cell colonization.* *Proc Natl Acad Sci*, 104(25):10637-10642.
- Rijavec M. *et alii.* (2008). *J Med Microbiol* 57:1329-1334.
- Rocha, J. (2004). *Interações Medicamentosas.* UNINOVE.
- Rolo, F., Moreira, P. (2006). *Guia de Prática Clínica – Cistite não complicada na mulher.* Associação Portuguesa de Urologia. Disponível em: <http://www.apurologia.pt/pdfs/Guia-cistire.pdf>. [consultado em Janeiro 2012].
- Ruiz J. *et alii* (2002). *J Clin Microbiol* 40(12):4445-4449.
- Sabaté, M. *et alii.* (2006). *Clin Microbiol Infect* 12(9):880-886.
- Sâemann, M., Weichart, T., Hôrl, W. (2005). *Tamm-Horsfall protein: a multilayered defence molecule against urinary tract infection.* *Eur J Clin Invest*, 35(4):227-235.

- Salomon L., *et alii* (2000). *Role of the bladder in delayed failure of kidney transplants in boys with posterior urethral valves*. The Journal of Urology, Vol. 163, N°4, 1282-1285.
- Schembri, M., Dalsgaard, D., Klemm, P. (2004). *Capsule shields the function of short bacterial adhesins*. Journal of Bacteriology 186: 1249-1257.
- Schmidt, H., Hensel, M. (2004). Clin Microbiol Ver 17(1):14-56.
- Shaikh, N., Hoberman, A. (2008). *Acute management, imaging, and prognosis of urinary tract infections in children*. Disponível em: <http://www.uptodate.com>. [consultado em Janeiro 2012].
- Shaikh, N., Hoberman, A. (2008). *Epidemiology and risk factors for urinary tract infections in children*.
- Smith, C. *et alii*. (2008). Infect Immun 76(7):2978-2990.
- Sousa, J. C. (2005). *Manual de Antibióticos Antibacterianos*. Edições Universidade Fernando Pessoa.
- Stamm, W. (2001). *An epidemic of urinary tract infections*. New England Journal of Medicine, Vol. 345, N°14, 1055-1056. Disponível em: www.nejm.org [consultado em Janeiro 2012].
- Taber, S., Pasko, D. (2008). *The epidemiology of drug-induced disorders: the kidney*. Expert Opin Drug Saf; 7(6):679-90.
- Tavares, N. (2005). *Vacina oral reduz episódios de infeções urinárias de repetição*. Disponível em: <http://forumenfermagem.org>. [consultado em Janeiro 2012]
- Tekgul, S., *et alii*. (2008). *Guidelines on Paediatric Urology, European Society for Paediatric Urology*. European Society of Urology. Disponível em: http://www.uroweb.org/fileadmin/user_upload/Guidelines/19%20Paediatric%20Urology.pdf [consultado em Janeiro 2012].
- Valter, T.(2003). *Bioquímica Clínica: Princípios e Interpretações*. Volume 16.
- Watson, A. (2007). *Tratamento da infeção do trato urinário nas crianças*. British Medical Journal – Edição Portuguesa, vol. XVI, N°7, 420-422.
- Westwood, E., *et alii*. (2005). *Further investigation of confirmed urinary tract infections in children under five years: a systematic review*. BMC Pediatrics.

- Whiting, P., Westwood, N., Watt, I. (2005). *Rapid tests and urine simpling techniques for the diagnosis of urinary tract infections in children under five years: a systematic review*. BMC Pediatrics.
- Wood, K., Barrios, G., Herzberg, M. (2006). *Motility influences biofilm architecture in E.coli*. Applied Microbiology and Biotechnology 72:361-367.
- Yin-Chin, C. *et alii*. (2002). Microb Pathog 33(1):1-6.
- Young, T., Barry, M. (2007). *Neofax 2007*, 20th Edition. Thomson Healthcare.
- Zorc, J., Kiddoo, D., Shaw, K. (2005). *Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections*. Clinical Microbiology Reviews, pp. 417-422.