

Filipa Costa Alves

**Infeções do trato urinário adquiridas na comunidade avaliadas
numa unidade hospitalar do norte de Portugal: etiologia e
resistência antimicrobiana**

Escola Superior de Saúde Fernando Pessoa

Porto, 2022

Filipa Costa Alves

**Infeções do trato urinário adquiridas na comunidade avaliadas
numa unidade hospitalar do norte de Portugal: etiologia e
resistência antimicrobiana**

Escola Superior de Saúde Fernando Pessoa

Porto, 2022

Filipa Costa Alves

**Infeções do trato urinário adquiridas na comunidade avaliadas
numa unidade hospitalar do norte de Portugal: etiologia e
resistência antimicrobiana**

Trabalho apresentado à Escola Superior de Saúde Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para obtenção do grau de
Licenciada em Análises Clínicas e Saúde Pública.

Filipa Costa Alves.

RESUMO

Introdução: A infecção do trato urinário é uma das doenças infecciosas mais comuns no ser humano. O constante aumento das resistências dos microrganismos aos antibióticos torna imprescindível a identificação do agente etiológico e da respectiva suscetibilidade antimicrobiana, de modo a que a terapêutica possa ser eficaz, num menor espaço de tempo possível. O objetivo deste estudo é determinar a prevalência e o perfil de suscetibilidade aos antibióticos dos microrganismos implicados em infecções urinárias diagnosticadas em utentes que recorreram ao Serviço de Urgência do Hospital-Escola da Universidade Fernando Pessoa.

Materiais e métodos: Neste estudo retrospectivo observacional, foram analisadas 417 uroculturas positivas, no período de um ano. Foi utilizada estatística descritiva e inferencial para determinar a prevalência e a sensibilidade aos antibióticos dos microrganismos.

Resultados: Das uroculturas positivas, 76% pertenciam a indivíduos do sexo feminino, maioritariamente entre os 21-60 anos e 24% pertenciam a indivíduos do sexo masculino, com maior prevalência entre os 61-80 anos. Os microrganismos encontrados com maior frequência foram *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus saprophyticus* e *Proteus mirabilis*. 43,9% dos microrganismos isolados eram sensíveis a todos os antibióticos testados. 34,2% das estirpes de *E. coli* revelaram-se resistentes à amoxicilina, 100% das estirpes de *K. pneumoniae* foram resistentes à amoxicilina e 100% das estirpes de *P. mirabilis* eram resistentes à nitrofurantoína. Quanto aos antibióticos administrados aos pacientes com ITU, verificou-se que as opções mais utilizadas foram a amoxicilina + ácido clavulânico, a fosfomicina e a ciprofloxacina.

Conclusões: Salienta-se a importância do conhecimento dos agentes etiológicos e do seu perfil de sensibilidade aos antibióticos, de modo a otimizar a terapêutica empírica das ITUs e evitar recidivas.

Palavras-chave: Infecção urinária, Antibioterapia, Resistência aos antibióticos.

ABSTRACT

Introduction: Urinary tract infection is one of the most common infectious diseases in humans. The constant increase in the resistance of microorganisms to antibiotics makes it essential to identify the etiological agent and its antimicrobial susceptibility, so that the therapy can be effective in the shortest possible time. The aim of this study is to determine the prevalence and antibiotic susceptibility profile of microorganisms involved in urinary infections diagnosed in patients who went to the Emergency Department of the Hospital-Escola of Universidade Fernando Pessoa.

Materials and Methods: In this retrospective observational study, 417 positive urine cultures were analyzed over a period of one year. Descriptive and inferential statistics were used to determine the prevalence and sensitivity of microorganisms to antibiotics.

Results: Of the positive urine cultures, 76% belonged to female individuals, mostly between 21-60 years old and 24% belonged to male individuals, with a higher prevalence between 61-80 years old. The most frequently found microorganisms were *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus saprophyticus* and *Proteus mirabilis*. 43.9% of the microorganisms isolated were sensitive to all antibiotics tested. 34.2% of the *E. coli* strains were resistant to amoxicillin, 100% of the *K. pneumoniae* strains were resistant to amoxicillin and 100% of the *P. mirabilis* strains were resistant to nitrofurantoin. As for the antibiotics administered to patients with UTI, it was found that the most used options were amoxicillin + clavulanic acid, fosfomicin and ciprofloxacin.

Conclusion: It is important to know the etiological agents and their antibiotic sensitivity profile, in order to optimize the empirical therapy of UTIs and avoid recurrences.

Keywords: Urinary tract infection; Antibiotic therapy; Antibiotics resistance.

AGRADECIMENTOS

O espaço é reduzido e espero que a memória não me falhe, neste momento de reconhecimento a todos os que fizeram parte da minha vida nestes quatro anos desafiantes a tantos níveis.

Aos meus pais, por todo o apoio incondicional, por acreditarem sempre nas minhas capacidades e por toda a estabilidade necessária para ultrapassar todos os desafios e obstáculos que foram surgindo.

Aos meus tios, por estarem sempre a meu lado, pela preocupação e motivação demonstradas.

À minha afilhada Carolina e à Margarida por serem o meu maior suporte emocional e por estarem sempre presentes em todos os momentos da minha vida. A toda a restante família. Muito obrigada a todos!

A todos aqueles que também batalharam a meu lado durante estes quatro anos, os meus amigos. Foram a minha segunda família e sem vocês não seria possível. Muito obrigada a todos os que se cruzaram comigo neste percurso e que, de uma forma ou outra, o marcaram. Levo-vos no coração!

A todos os docentes que, durante estes quatro anos, me ajudaram a evoluir tanto. Agradecer pela paciência, pela partilha de conhecimento, pelos ensinamentos para a vida.

À Professora Doutora Maria do Céu Costa, pela mentoria e ajuda, enquanto coordenadora da licenciatura em Análises Clínicas e Saúde Pública.

À Professora Doutora Maria João Coelho, orientadora deste projeto. Obrigada pela amabilidade sempre demonstrada, por todos os conselhos e críticas essenciais e por todo o tempo despendido na realização deste trabalho.

À Doutora Daniela Martins Mendes, co-orientadora deste projeto, por todo o tempo despendido na recolha da informação necessária à realização deste estudo, por todos os conselhos e feedback.

Um agradecimento especial a todos os que colaboraram na realização deste projeto que tanto me orgulha.

“Fé: Estado ou atitude de quem acredita ou tem esperança de algo.
Ter persistência e paciência para continuar sem desistir.”

ÍNDICE

Resumo	i
Abstract.....	ii
Agradecimentos	iii
Índice	iv
Índice de figuras	v
Índice de TABELAs	vi
Índice de acrónimos, siglas e abreviaturas	vii
Introdução.....	1
Etiologia	1
Epidemiologia.....	2
Fatores de risco	3
Diagnóstico.....	4
Tratamento.....	5
Materiais e métodos.....	6
Resultados.....	7
Discussão.....	12
Conclusão	15
Bibliografia.....	16

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Distribuição das infecções urinárias por faixa etária e por sexo.....	7
Figura 2 – Distribuição das infecções urinárias por agente etiológico.	8
Figura 3 – Distribuição das infecções urinárias por agente etiológico (espécie).	8
Figura 4 – Percentagem de resistências observadas nos principais microrganismos isolados.	10
Figura 5 – Distribuição dos antibióticos administrados a pacientes com infecção urinária.....	11

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Características dos pacientes com infecção urinária.	7
Tabela 2 – Resistências de <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> e <i>P. mirabilis</i> aos antibióticos utilizados no tratamento da infecção urinária.	9

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

AMC	Amoxicilina + ácido clavulânico
AMX	Amoxicilina
CTX	Cefotaxima
CXM	Cefuroxima
CIP	Ciprofloxacina
DGS	Direção Geral de Saúde
EUA	Estados Unidos da América
F	Fosfomicina
HE-UFP	Hospital-Escola da Universidade Fernando Pessoa
ITU	Infeção do trato urinário
NF	Nitrofurantoína
SGB	<i>Streptococcus</i> do grupo B
SU	Serviço de urgência
SXT	Sulfametoxazol + trimetoprim
UFC/ml	Unidades formadoras de colónias por mililitro

INTRODUÇÃO

As infecções do trato urinário (ITU) são uma das doenças infecciosas bacterianas mais comuns e constituem um dos principais motivos de procura de cuidados de saúde. Traduzem-se em custos médicos e, no caso de pacientes internados, podem conduzir a um aumento da taxa de morbidade, dos custos associados e da duração do internamento e consumo de antibióticos (Peleg *et al.*, 2010).

Estas infecções podem ser adquiridas na comunidade, se ocorrerem no ambiente comunitário ou em ambiente hospitalar com menos de 48 horas de internamento. Denominam-se nosocomiais quando aparecem após 48 horas da admissão hospitalar (não estando o paciente infetado no momento da admissão) ou num período de 3 dias após a alta (Odoki *et al.*, 2019, Lacovelli *et al.*, 2014).

As ITUs podem ser divididas em não complicadas e complicadas. Considera-se uma ITU não complicada quando ocorre em indivíduos sem anomalias estruturais ou funcionais do trato urinário. Por outro lado, classifica-se como ITU complicada quando a infeção está associada a fatores que aumentam o risco de a adquirir ou de existir uma falha terapêutica. Tendo em conta a localização anatómica da colonização, as ITUs são diferenciadas em inferiores (cistite) ou superiores (pielonefrite) (Rowe *et al.*, 2013).

ETIOLOGIA

Os agentes etiológicos mais comumente encontrados em ITUs são bacilos de Gram negativo, flora do trato intestinal, nomeadamente *Escherichia coli* (*E. coli*), *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) e *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*). Entre os cocos de Gram positivo, *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus saprophyticus* (*S. saprophyticus*) e *Streptococcus* do grupo B (SGB) são os principais agentes etiológicos (Soares *et al.*, 2006; Guerreiro, 2012).

Em crianças e adultos, *E. coli* é o agente etiológico mais comum de ITU. É responsável por 80-90% das ITUs adquiridas na comunidade e por 30-50% das ITUs nosocomiais. *K. pneumoniae* é, geralmente, o segundo agente etiológico no caso de ITU da comunidade. *P. mirabilis* e *Morganella spp.* estão normalmente associadas a pacientes de idade avançada ou com cálculos renais. *P. aeruginosa* é habitualmente responsável pela infeção nosocomial. *S. saprophyticus* é a espécie mais comum de estafilococos coagulase negativo a provocar ITU sendo responsável pela infeção em adolescentes e mulheres

adultas jovens que têm o seu primeiro episódio de ITU, uma vez que está presente na flora genitourinária normal de 40% das mulheres jovens sexualmente ativas (Guerreiro, 2012; Matos, 2012; Ehlers *et al.*, 2021; Vásquez *et al.*, 2017).

Os enterococos são mais frequentes nas ITUs complicadas, podendo estar associados a pacientes com anomalias estruturais subjacentes ou pacientes que sofreram manipulações urológicas prévias. *Streptococcus* do grupo B pode provocar ITU em mulheres grávidas e na população não grávida, especialmente diabéticos, onde a infecção por SGB é duas a três vezes mais comum do que nos pacientes não diabéticos. Nas mulheres diabéticas os microrganismos mais comuns são *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterococcus spp.* e *Streptococcus agalactiae* (Guerreiro, 2012).

Espécies de *Candida* estão também a ser reconhecidas como agentes de ITU, sendo *Candida albicans* a levedura mais frequentemente isolada na urina (Guerreiro, 2012).

EPIDEMIOLOGIA

Nos primeiros meses de vida, as ITUs são mais frequentes em bebês do sexo masculino devido a alterações anatómicas estruturais. A partir dessa idade, a prevalência das ITUs é significativamente maior no sexo feminino, sendo a cistite aguda muito comum entre mulheres em idade reprodutiva. Na terceira idade, o risco de infecção do trato urinário aumenta em ambos os sexos e pode resultar num aumento da morbidade devido à fragilidade destes pacientes (Soares *et al.*, 2006; Guerreiro, 2012; Flores-Meireles *et al.*, 2016).

A maior prevalência de ITUs em mulheres deve-se, maioritariamente, a fatores anatómicos. O curto comprimento da uretra, a curta distância entre o ânus e o meato uretral e a permissividade dos ambientes vaginal e perianal à colonização microbiana tornam a mulher num suscetível à colonização microbiana. Para além disso, a frequência de ITU aumenta durante a gravidez, constituindo um risco acrescido para a mãe e para o feto (Guerreiro, 2012; McLellan *et al.*, 2016).

Nos Estados Unidos da América (EUA), a incidência anual de ITUs é de cerca de 12% entre mulheres e de 3% nos homens, sendo que a incidência é influenciada pelo sexo e idade. São reportados casos de recorrência de ITU, até seis meses após um episódio de ITU aguda, em cerca de 25% das mulheres (Murray *et al.*, 2021).

Os homens têm menor risco de desenvolverem uma ITU devido ao maior comprimento da uretra e por esta não estar tão próxima da região perianal (Soares *et al.*, 2006; Guerreiro, 2012).

FATORES DE RISCO

O risco de desenvolvimento de ITU aumenta em ambos os sexos, a partir dos 50 anos, principalmente devido a modificações anatômicas ou fisiológicas. No caso da mulher, a característica fisiológica que a predispõe à ITU é a menopausa que provoca uma diminuição do glicogénio nas células epiteliais, resultando na ausência de lactobacilos e consequente aumento do pH vaginal, facilitando a proliferação de bactérias. No caso do homem, a modificação anatômica mais relevante é a hipertrofia prostática, que provoca a obstrução do fluxo urinário e consequente esvaziamento vesical incompleto, predispondo a ITU (Guerreiro, 2012; Matos, 2012).

Indivíduos do sexo feminino têm uma maior predisposição, por si só, a ITUs. Também a atividade sexual, ITU anterior, infecção vaginal, diabetes, obesidade e suscetibilidade genética são fatores de risco relevantes. A colonização vaginal é um pré-requisito para a ocorrência de ITU. No entanto, não conduz inevitavelmente à infecção porque são necessários outros fatores, como a atividade sexual, para que as bactérias alcancem a bexiga e provoquem infecção (Soares *et al.*, 2006; Flores-Meireles *et al.*, 2016; Murray *et al.*, 2021).

Durante a gravidez, o risco de ITU aumenta devido à pressão que o feto, dentro do útero, exerce sobre os ureteres causando estase do fluxo urinário e devido a alterações humorais e imunológicas decorrentes da gravidez (Czajkowski *et al.*, 2021).

As ITUs complicadas estão normalmente associadas a fatores que comprometem o trato urinário ou os mecanismos de defesa do hospedeiro. Obstrução urinária, retenção urinária devido a doença neurológica, imunossupressão, insuficiência renal, transplante renal, gravidez e a presença de corpos estranhos como cálculos ou cateteres são fatores extremamente importantes para a existência de complicações (Flores-Meireles *et al.*, 2016).

Um fator de risco de extrema importância é a algaliação prolongada. A capacidade das bactérias em formarem biofilme constitui um problema pois, desta forma, as bactérias conseguem escapar ao sistema imunitário e resistir à ação dos antibióticos. Este fator de

risco é importante por estar associado a um prolongamento do internamento hospitalar, aumento da morbidade e mortalidade (McLellan *et al.*, 2016; Flores-Meireles *et al.*, 2016).

Por último, a falta de condições de saneamento básico e os problemas socioeconómicos são, também, fatores de risco relevantes pois a falta de higiene, de informação e de acesso a conhecimentos básicos de educação em saúde são aspetos que contribuem para a ocorrência de ITUs.

DIAGNÓSTICO

O mecanismo de infeção mais comum é por contaminação do trato urinário pela flora comensal gastrointestinal, pela proximidade entre a vagina e o ânus, ou pelo transporte de bactérias comensais da vagina até à bexiga, que acontece na atividade sexual (Kazmierczak *et al.*, 2005).

A maioria das ITUs não complicadas adquiridas na comunidade, podem ser diagnosticadas clinicamente sem recurso a uroculturas. Um diagnóstico provável de ITU resulta da conjugação de sintomas característicos como disúria, polaquiúria ou dor lombar e de um resultado positivo no teste combur. No caso de um resultado positivo pode-se efetuar uma análise química e microscópica da urina, de modo a avaliar a presença de leucócitos, nitritos e bactérias, indicadores de infeção (Guerreiro, 2012; Matos, 2012).

Uma boa colheita é fundamental para o sucesso do diagnóstico e tratamento. Fazer uma boa higiene íntima e descartar o primeiro jato são boas práticas para a obtenção de uma amostra de qualidade. Para além disso, quando é pedido um exame bacteriológico para despiste de ITU, de preferência deve ser colhida a primeira urina da manhã visto que está mais concentrada (Guerreiro, 2012; Heiberg *et al.*, 2003).

As uroculturas são fundamentais em pacientes com história de ITUs recorrentes e em casos de falha terapêutica. São também necessárias para os testes de sensibilidade aos antibióticos, face ao aumento da resistência aos antimicrobianos. Uma cultura é positiva quando apresenta um crescimento superior a 10^3 UFC/ml. As culturas são feitas em meio de gelose sangue e em meio seletivo para bactérias de Gram negativo. Podem também ser utilizados meios cromogénicos onde a coloração das colónias permite distinguir os microrganismos (Guerreiro, 2012).

O tratamento deve ser iniciado sempre que existam sintomas característicos de ITU, ainda que aquando do resultado da uroculturas, não seja isolado nenhum microrganismo. Quando existe a suspeita de uma ITU durante a gravidez, deve ser colhida uma amostra de urina e iniciado o tratamento de imediato devido ao risco de parto prematuro, assim como pelas opções de tratamento compatíveis com a gravidez (Heiberg *et al.*, 2003).

TRATAMENTO

A terapêutica deve ter em conta fatores como o tipo de ITU e o conhecimento prévio do agente etiológico. É também importante saber a suscetibilidade aos antibióticos de modo a perceber se a terapêutica vai ser eficaz contra o microrganismo detetado (Matos, 2012).

Deve ser iniciada terapêutica antibiótica em qualquer paciente com sintomas de ITU e em pacientes com uroculturas positivas para patogénicos com contagens iguais ou superiores a 10^3 UFC/ml. Se os sintomas não se resolverem ou se houver recaída, deve ser realizada uma nova cultura. A taxa de cura com terapêutica antibiótica é de cerca de 90%. Após o início do antibiótico para o qual o agente microbiano é sensível, as bactérias serão eliminadas da urina em 48h, na maioria dos pacientes com ITU não complicada (Guerreiro, 2012).

Na Europa, de acordo com os padrões de resistência antimicrobiana, os fármacos considerados de primeira escolha são a fosfomicina, a ciprofloxacina e a amoxicilina + ácido clavulânico. O tratamento antimicrobiano deve ser sempre adaptado ao resultado do exame bacteriológico. Na gravidez, a bacteriúria assintomática detetada deve ser sempre erradicada com antibióticos adequados (Guerreiro, 2012; Odoki *et al.*, 2019; Vásquez *et al.*, 2017).

Este trabalho pretende avaliar os agentes patogénicos implicados na etiologia das ITUs da comunidade numa área geográfica abrangida pelo Hospital-Escola da Universidade Fernando Pessoa (HE-UFP), procedendo a um levantamento e análise de dados etiológicos e de suscetibilidade aos antimicrobianos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo observacional tendo sido incluídos todos os pacientes observados no Serviço de Urgência (SU) do HE-UFP de 01 de janeiro de 2021 a 31 de dezembro de 2021, com suspeita de ITU e colheita de urina para análise bacteriológica. Foram excluídos da análise estatística doentes cujo resultado bacteriológico foi negativo.

Através da plataforma Sorian®, foram recolhidos dados relativos a variáveis demográficas, comorbilidades e informações associadas às ITU, registado, utilizando o programa Microsoft Excel®, versão 21 para Windows.

Os dados recolhidos foram: sexo, idade, comorbilidades, antecedentes médicos e cirúrgicos, medicação, tipo de infeção, antibioterapia, isolamento microbiológico, sensibilidades e resistências face ao painel de antimicrobianos. Posteriormente, foi feita a análise estatística descritiva dos resultados obtidos utilizando-se o cálculo de frequências para a determinação das percentagens para cada uma das variáveis estudadas (idade, sexo, agente etiológico, resistência bacteriana aos antibióticos e antibióticos administrados).

Este projeto foi submetido à Comissão de Ética do HE-UFP, tendo obtido um parecer positivo à realização do mesmo.

RESULTADOS

Durante o período de estudo (01 de janeiro de 2021 a 31 de dezembro de 2021), foram analisadas 417 urinas com urocultura positiva, 275 (76%) urinas pertenciam a indivíduos do sexo feminino e 100 (24%) urinas pertenciam a indivíduos do sexo masculino.

As idades dos indivíduos variaram entre os 9 meses e os 96 anos. No sexo feminino, verificou-se uma maior frequência de ITU nas faixas etárias dos 21-40 anos e 41-60 anos, com 22,5% e 20,6% respetivamente. A faixa etária dos 61-80 anos, no sexo masculino, apresentou a frequência relativa mais elevada com 8,9% (Figura 1).

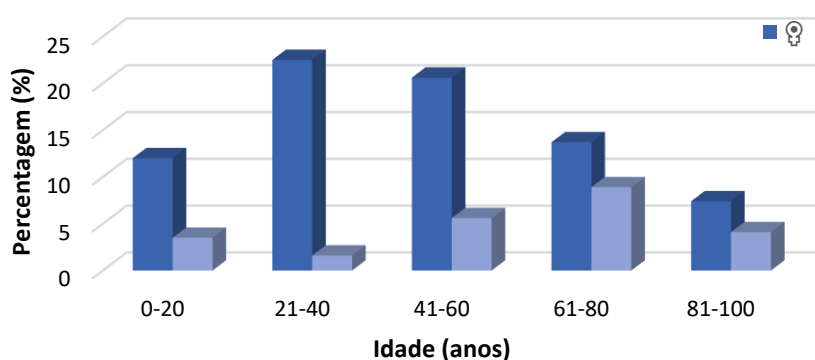


Figura 1 – Distribuição das infeções urinárias por faixa etária e por sexo.

Na Tabela 1 estão sumarizadas as características dos pacientes com uroculturas positivas:

Tabela 1 – Características dos pacientes com infeção urinária.

Variáveis dos pacientes	Nº pacientes (n/%)
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	49/11,8
História de ITU prévia	36/8,6

Quarenta e nove (11,8%) dos doentes com ITU eram diabéticos e 8,6% tinham história de infeções urinárias prévias.

Das 417 uroculturas, 91 (21,8%) deram um resultado polimicrobiano que não foi valorizado. Das 326 uroculturas restantes, foram isoladas 297 bactérias de Gram negativo (91,2%), 27 bactérias de Gram positivo (8,2%) e 2 leveduras (0,6%) (Figura 2).

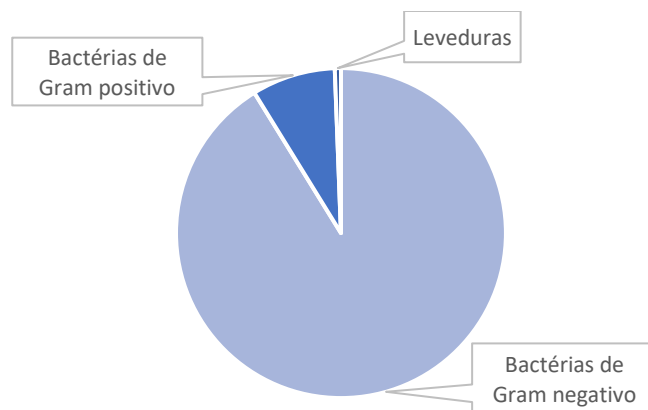


Figura 2 – Distribuição das infecções urinárias por agente etiológico.

Os resultados referentes ao isolamento microbiológico mostraram que os principais agentes etiológicos identificados foram *Escherichia coli* (70,9%), *Klebsiella pneumoniae* (7,1%), *Staphylococcus saprophyticus* (5,8%), *Proteus mirabilis* (4,6%), *Pseudomonas aeruginosa* (3,1%), *Citrobacter koseri* (2,1%) e *Enterococcus faecalis* (1,2%) (Figura 3).

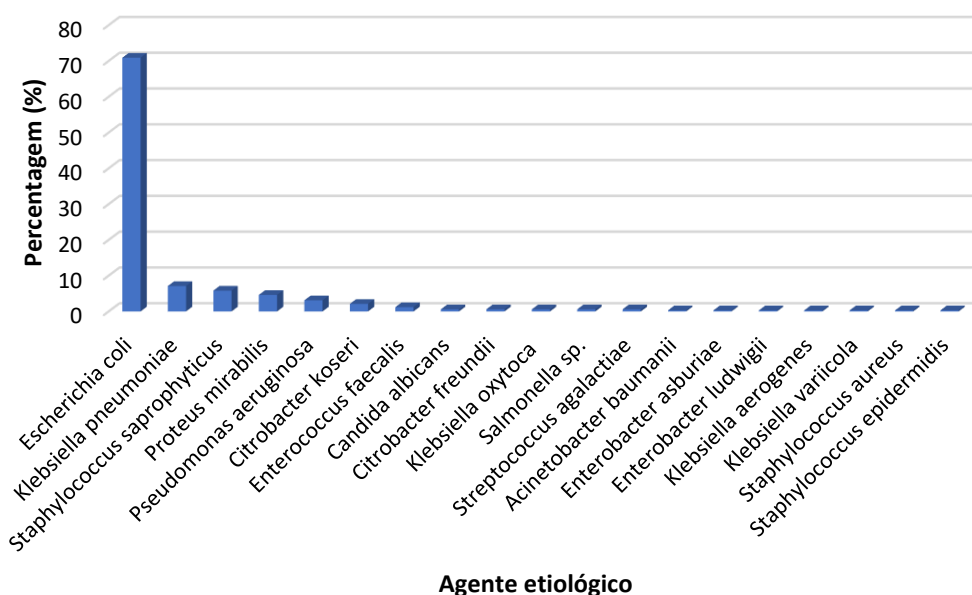


Figura 3 – Distribuição das infecções urinárias por agente etiológico (espécie).

Outros microrganismos foram identificados com frequências relativamente baixas: *Candida albicans*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella oxytoca*, *Salmonella* sp. e *Streptococcus agalactiae*, com 0,6% e *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter asburiae*, *Enterobacter ludwigii*, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella variicola*, *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* com 0,3% (Figura 3).

Dos 326 isolados, 43,9% eram sensíveis a todos os antibióticos testados. A tabela 2 mostra as percentagens de resistência *in vitro* dos três principais microrganismos isolados, *E. coli*, *K. pneumoniae* e *P. mirabilis*, para os antibióticos mais comumente utilizados no tratamento da ITU. A figura 4 apresenta a mesma informação em forma de gráfico.

Tabela 2 – Resistências de *E. coli*, *K. pneumoniae* e *P. mirabilis* aos antibióticos utilizados no tratamento da infecção urinária.

	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. mirabilis</i>
Antibióticos	Nº isolados resistentes (%)	Nº isolados resistentes (%)	Nº isolados resistentes (%)
Amoxicilina (AMX)	34,2	100	40
Amoxicilina + ácido clavulânico (AMC)	15,6	4,3	26,7
Cefuroxima (CXM)	2,6	8,7	13,3
Cefotaxima (CTX)	0,9	4,3	13,3
Sulfametoxazol + trimetoprim (SXT)	13,4	4,3	33,3
Ciprofloxacina (CIP)	3,9	4,3	26,7
Fosfomicina (F)	0,4	8,7	0
Nitrofurantoína (NF)	0,4	30,4	100

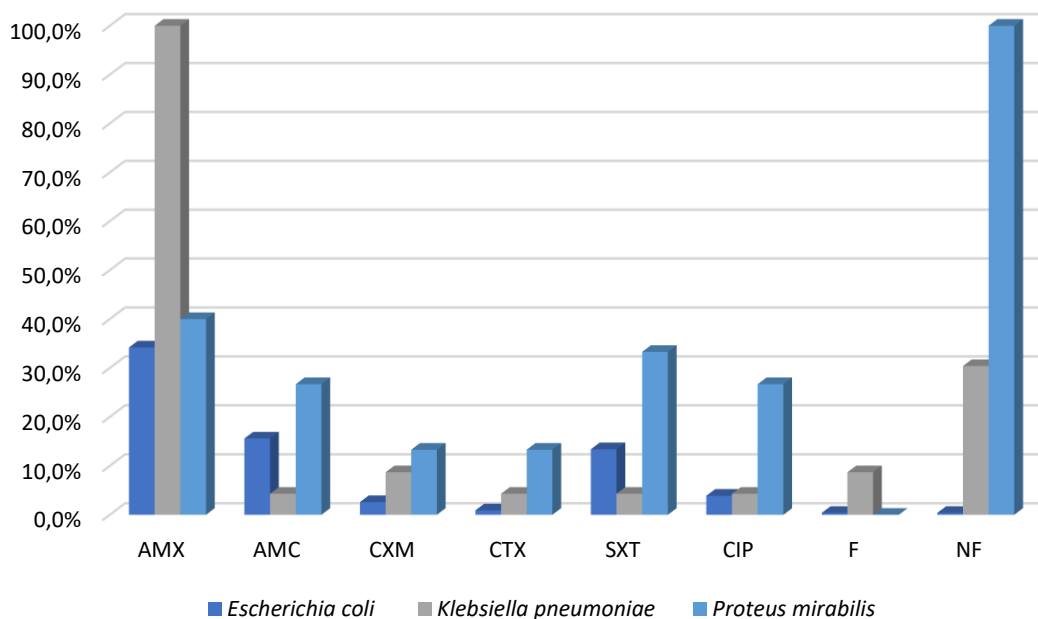


Figura 4 – Percentagem de resistências observadas nos principais microrganismos isolados.

No caso de *E. coli*, 34,2 % das estirpes eram resistentes à amoxicilina (AMX), 15,6% à amoxicilina + ácido clavulânico (AMC) e 13,4% ao sulfametoxazol + trimetoprim (SXT). Apenas cerca de 3% dos isolados apresentava resistência às cefalosporinas de 2ª geração [2,6% à cefuroxima (CXM)] e 3,9% à ciprofloxacina (CIP). Dentro dos antibióticos utilizados por via oral os níveis de resistência mais baixos foram encontrados na cefotaxima (cefalosporina de 3ª geração) (0,9%), na nitrofurantoína (NF) (0,4%) e fosfomicina (F) (0,4%). Das 79 estirpes resistentes à AMX, 30,4% apresentava resistência só a esse antibiótico, 43% eram também resistentes à AMC, 13,9% eram resistentes também ao SXT e 7,6% à CIP. De referir que 13,9% das estirpes eram resistentes simultaneamente à AMX, AMC e SXT.

Considerando a *K. pneumoniae*, 100% das estirpes eram naturalmente resistentes à AMX, 30,4% à NF, 8,7% eram resistentes à F e 8,7% à CXM. As percentagens de resistência foram idênticas para os outros antibióticos, 4,3%. As taxas de resistências a cefalosporinas de 2ª e 3ª geração, à fosfomicina e à nitrofurantoína em *K. pneumoniae* foram superiores às verificadas nas estirpes de *E. coli*. A percentagem de isolados resistentes à NF é bastante superior ao encontrado em *E. coli*, sendo este um antibiótico a evitar nas infeções por *K. pneumoniae*. Das estirpes isoladas 4,3% eram resistentes simultaneamente a todos os antibióticos testados exceto à fosfomicina.

Relativamente ao *P. mirabilis*, 100% das estirpes eram resistentes à NF e todas foram sensíveis à ação da F. Verificou-se que 40 % eram resistentes à AMX, 33,3% ao SXT, 26,7% à AMC, 26,7% à CIP e 13,3% a cefalosporinas de 2ª e 3ª geração. A percentagem de resistência às quinolonas das estirpes de *P. mirabilis* apresentou um valor superior ao encontrado nas estirpes de *E. coli* e de *K. pneumoniae*. 13,3% eram resistentes simultaneamente a todos os antibióticos testados, exceto à AMX.

A Figura 5 mostra os antibióticos administrados aos pacientes co ITU. Verifica-se que as opções terapêuticas mais utilizadas foram a associação amoxicilina e ácido clavulânico (32,4%), fosfomicina (22%), ciprofloxacina (18,6%), cefuroxima (16,4%), ceftriaxona (2,5%), nitrofurantoína (2,2%) e a combinação sulfametoxazol com trimetoprim (1,7%). O restante correspondia a outros antibióticos habitualmente utilizados nas ITUs mas com frequências menores que 1%.

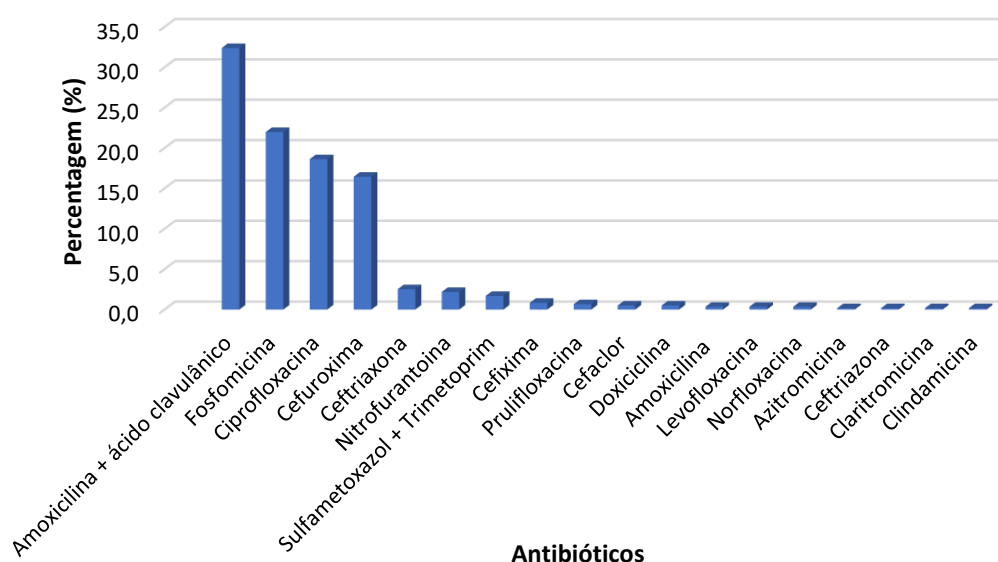


Figura 5 – Distribuição dos antibióticos administrados a pacientes com infecção urinária.

DISCUSSÃO

Durante o ano de 2021, no SU do HE-UFP, foi detetada ITU com isolamento de agentes etiológicos, em 40% das urinas analisadas. A taxa de infecção foi consideravelmente superior nas mulheres (76%) em relação aos homens (24%).

Esta diferença de incidência entre sexos é explicada pelas diferenças anatomo-funcionais entre ambos os sexos, como é o caso da curta distância entre a uretra e o ânus que predispõe a mulher à ocorrência de ITUs. No sexo masculino, as ITUs são menos frequentes por possuírem uma uretra longa e pela ação antibacteriana do líquido prostático (Kazmierczak *et al.*, 2005; Heiberg *et al.*, 2003).

As faixas etárias onde se verificou uma maior frequência de ITU, no sexo feminino, foram as dos 21-40 anos e dos 41-60 anos, sendo atribuída ao aumento da atividade sexual e ao aparecimento da menopausa. Em indivíduos do sexo masculino, verificou-se uma elevada incidência na faixa etária dos 61-80 anos, que se considera ser devida a alterações anatómicas, como a hipertrofia prostática (Soares *et al.*, 2006; Guerreiro, 2012; Matos, 2012).

Entre os agentes etiológicos identificados, observou-se um predomínio claro de *Escherichia coli* (70,9%), seguida de *Klebsiella pneumoniae* (7,1%), *Staphylococcus saprophyticus* (5,8%) e *Proteus mirabilis* (4,6%). *E. coli* é um microrganismo pertencente à flora comensal intestinal e é extremamente frequente a contaminação e colonização do trato urinário com este microrganismo, provavelmente devido aos seus fatores de virulência. Os valores obtidos neste estudo para as bactérias com maior prevalência estão de acordo com os limites descritos na literatura, à exceção do *S. saprophyticus*, o que pode ser explicado por este ser um agente principalmente implicado em cistites não complicadas da mulher jovem (Marques *et al.*, 2006; Rolo *et al.*, 2008; Narciso *et al.*, 20011; Wang *et al.*, 2013; Martins *et al.*, 2010). A presença de *P. aeruginosa* (3,1%) não deve ser menosprezada uma vez que está na origem de infecções comunitárias, nomeadamente, em crianças com menos de 5 anos, em pessoas imunodeprimidas, em doentes algaliados e em infecções pós internamento hospitalar (Martins *et al.*, 2010).

A escolha da terapia antimicrobiana para a ITU varia de acordo com a apresentação da infecção, hospedeiro e agente. Na prática, na maioria das infecções urinárias não complicadas, não são realizados exames laboratoriais que identifiquem o agente

etiológico, o que implica que a terapia antibiótica seja empírica e que possam surgir estirpes resistentes (Gupta *et al.*, 2017).

Neste trabalho, os antibióticos mais administrados foram a amoxicilina + ácido clavulânico (32,4%), a fosfomicina (22%), a ciprofloxacina (18,6%) e a cefuroxima (16,4%). Estes são antibióticos de largo espectro, sendo mais frequentemente prescritos, ainda antes do resultado do exame bacteriológico (Lacovelli *et al.*, 2014; Guerreiro, 2012; Vásquez *et al.*, 2017).

Em Portugal, tal como acontece na Europa, a amoxicilina + ácido clavulânico, a fosfomicina e a nitrofurantoína são considerados antibióticos de primeira linha no tratamento de cistites não complicadas (Bonkat *et al.*, 2022; DGS, 2011).

Verificou-se que 43,9% dos microrganismos isolados eram sensíveis a todos os antibióticos testados. Neste estudo, *E. coli*, *K. pneumoniae* e *P. mirabilis* apresentaram uma elevada resistência às penicilinas (amoxicilina), que pode estar relacionada com a produção de β -lactamases. Verificou-se, à semelhança de outros estudos, que o uso combinado de amoxicilina com um inibidor de enzimas, tal como o ácido clavulânico, resultou numa maior suscetibilidade bacteriana do que a utilização da amoxicilina isoladamente (Martins *et al.*, 2010).

As propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas da fosfomicina permitem que uma toma única deste fármaco seja capaz de eliminar o agente patogénico, reduzindo o risco de seleção de estirpes multirresistentes. *E. coli* e *P. mirabilis* apresentaram percentagem de resistência baixas à fosfomicina o que, de acordo com a Direção Geral de Saúde (DGS), permite a terapêutica empírica eficaz com este antibiótico (DGS, 2011).

A nitrofurantoína mostrou-se eficaz contra *E. coli* (96,6%) provavelmente devido à sua menor utilização nos últimos anos. Este antibiótico deve ser utilizado com precaução em doentes idosos e não deverá ser prescrito quando o pH urinário é superior a 7, por exemplo, nas infeções por *Proteus* sp (DGS, 2011). Tal foi confirmado pela elevada taxa de resistência observada neste estudo (100%).

O cotrimoxazol (sulfametoxazol + trimetoprim) só deve ser considerado como primeira escolha em áreas com taxas de resistência conhecidas de *E.coli* inferiores a 20%, tal como se observou neste estudo (Bonkat *et al.*, 2022; DGS, 2011).

As fluoroquinolonas como a ciprofloxacina apresentaram uma elevada taxa de resistência para *P.mirabilis* (26,7%), que pode resultar da sua intensa utilização na prática clínica desde a sua introdução no mercado. As quinolonas são normalmente utilizadas para tratar infecções urinárias complicadas como as pielonefrites e estão associadas a altas taxas de resistência, pelo que só devem ser prescritas em caso de intolerância reconhecida aos restantes antibióticos, uma vez que têm eficácia menor que outras opções terapêuticas (Passadouro *et al.*, 2014; Curto *et al.*, 2019).

As cefalosporinas de segunda geração, como a cefuroxima, e de terceira geração, como a cefotaxima, mostraram ser eficazes contra *E. coli* e *K. pneumoniae*, tal como noutros estudos já publicados (Passadouro *et al.*, 2014; Rodrigues *et al.*, 2006).

A partir dos resultados obtidos verifica-se a importância do exame bacteriológico de modo a identificar o microrganismo causador de infeção e as respetivas resistências aos antibióticos. A prescrição de um antimicrobiano que se revele resistente ao microrganismo isolado pode significar um aumento da morbilidade do paciente e um aumento do custo associado aos cuidados de saúde.

CONCLUSÃO

As ITUs são uma das doenças infecciosas mais comuns e frequentes, constituindo um risco acrescido de morbidades a logo prazo, principalmente entre os mais idosos, merecendo especial atenção nas ciências médicas.

Conclui-se, com base nos resultados obtidos neste estudo, que a taxa de incidência de ITUs é consideravelmente maior no sexo feminino em relação ao sexo masculino. Entre as mulheres, a ITU foi mais frequente nas faixas etárias dos 21 aos 40 anos, sendo atribuída ao aumento da atividade sexual e na faixa dos 41 aos 60 anos, estando relacionada com as alterações que a mulher sofre durante a menopausa. Entre homens, a faixa etária mais afetada foi a dos 61 aos 80 anos, estando relacionada com alterações anatómicas da próstata.

As bactérias mais frequentemente isoladas foram *Escherichia coli*, seguida de *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus saprophyticus* e *Proteus mirabilis*. Quanto a resistências antimicrobianas, ficou estabelecido através deste estudo que a amoxicilina, a amoxicilina + ácido clavulânico e o sulfametoxazol + trimetoprim são os antibióticos que apresentam maior resistência a estirpes de *E.coli*. Todas as estirpes de *K. pneumoniae* foram resistentes à amoxicilina e uma percentagem significativa à nitrofurantoina. Quanto a *P. mirabilis*, verificou-se que todas as estirpes eram resistentes à nitrofurantoina e sensíveis à fosfomicina.

Os antibióticos prescritos mais frequentemente, pelos médicos que atenderam os pacientes inseridos no estudo, foram a amoxicilina + ácido clavulânico, a fosfomicina, a ciprofloxacina e a cefuroxima.

Este estudo serviu para avaliar e caracterizar as ITUs diagnosticadas no SU do HE-UFP, de modo a poder ser traçado o perfil dos indivíduos mais afetados por esta doença. É importante que os profissionais de saúde sensibilizem os utentes para estratégias de prevenção primária, contribuindo para a diminuição da morbidade, custos de tratamento, consumo de antibióticos e para evitar recidivas.

BIBLIOGRAFIA

1. Bonkat, T., et al. (2022). EAU Guidelines for Urological Infections. *European Association of Urology*. [Em linha]. **Disponível em:** <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections/chapter/the-guideline>. [Consultado em: 26 junho 2022].
2. Curto, C., Rosendo, I., Santiago, L. (2019). Perfil de Sensibilidade aos Antibióticos na Infecção Urinária em Ambulatório no Distrito de Coimbra: Um Estudo Transversal. *Acta Med Port*. Sep;32(9):568–575. <https://doi.org/10.20344/amp.10862>.
3. Czajkowski, K., Bros-Konopielko, M., Teliga-Czajkowska, J. (2021). Urinary tract infection in women. *Menopause Rev*. 20(1): 40-47.
4. Direção-Geral da Saúde. Norma nº 015/2011 de 30/08/2011 — Terapêutica de infeções do aparelho urinário (comunidade). Lisboa: Direção-Geral de Saúde. 015/2011. [Em linha]. **Disponível em:** <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas>. Aspx. [Consultado em: 26 junho 2022].
5. Ehlers, S., Merrill, S. (2021) *Staphylococcus saprophyticus*. StatPearls. StatPearls Publishing: Treasure Island
6. Ejrnaes, K. (2011). Bacterial Characteristics of Importance for Recurrent Urinary Tract Infections Caused by *Escherichia coli*. *Dan Med Bull*. 58(4): 22 p
7. Flores-Meireles, A.L., Walker, J.N., Caparon, M., Hultgren, S.J. (2015). Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. 13(5): 269-284.
8. Guerreiro, A.C. (2012). *Infecção urinária na comunidade: porquê a sua prevalência?* [tese de mestrado]. [Lisboa]: Universidade de Lisboa. 26 p.
9. Gupta, K., Grigoryan, L., Trautner, B. (2017). Urinary Tract Infection. *Ann Intern Med*. 167(7): ITC49-ITC64. doi: 10.7326/AITC201710030.
10. Heiberg, I.P., Schor, N. (2003), Abordagem diagnóstica e terapêutica na Infecção do Trato Urinário (ITU) *Rev. Assoc. Bras. Med*. Vol. 49 (1), p. 109 – 116.
11. Kazmieczak, A., Giovelli, F.H., Goulart, L.S. (2005). Caracterização das Infecções do Trato Urinário Diagnosticadas no Município De Guarani das Missões – RS *RBAC* Vol. 37 (4), p. 205 – 207.
12. Lacovelli, V., Gaziev, G., Topazio, L., Bove, P., Vespasiani, G., Finazzi, A.E. (2014). Nosocomial urinary tract infections: a review. *Urologia*. 81(4):222–227.
13. Marques, N., Araújo, F., Soares, J.L.D. (2006). Infecções e Antibioterapia num Serviço de Medicina, *Medicina Interna* Vol. 12 Nº 4, p.203 -208; disponível em: www.spmi.pt/revista/vol12/vol12_n4_2005_203-208.pdf.
14. Martins, F., Vitorino, J., Abreu, A. (2010). Avaliação do perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos de microrganismos isolados em urinas na região do Vale do Sousa e Tâmega. *Acta Med Port*. 23:641–6.
15. Matos, A.I. (2012). *Patogénese da Infecção Urinária*. [tese de mestrado]. [Porto]: Universidade Fernando Pessoa. 50 p.
16. McLellan, L., Hunstad, D. (2016). Urinary Tract Infection: Pathogenesis and Outlook. *Trends Mol Med*. 22(11): 946-957.
17. Mendo, A., Antunes, J., Costa, M.C., Pereira, P., Monteiro, C., Gomes, C., Gomes, J. (2008). Frequência de infecções urinárias em ambulatório: dados de um laboratório de Lisboa. Parte I. *Rev. Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde*. (5)2: 216-223.

18. Murray, B.O., Flores, C., Williams, C., Flusberg, D.A., Marr, E.E., Kwiatkowska, K.M., Charest, J.L., Isenberg, B.C., Rohn, J.L. (2021). Recurrent Urinary Tract Infection: A Mystery in Search of Better Model Systems. *Frontiers in Cellular in Infection Microbiology*. 22p.
19. Narciso, A., Fonseca, F., Cerqueira, S.A., Duarte, A. (2011). Suscetibilidade aos antibióticos de bactérias responsáveis por cistites não complicadas: estudo comparativo dos isolados de 2008 e 2010. *Acta Urol*. 1:16–21.
20. Odoki, M., Aliero, A., Tibyangye, J., Maniga, J., Wampande, E., Kato, C., Agwu, E., Bazira, J. (2019). Prevalence of Bacterial Urinary Tract Infections and Associated Factors among Patients Attending Hospitals in Bushenyi District, Uganda. *Int J Microbiol*. 4246780. doi: 10.1155/2019/4246780.
21. Passadouro, R., Fonseca, R., Figueiredo, F., Lopes, A., Fernandes, C. (2014). Avaliação do perfil de sensibilidade aos antibióticos na infeção urinária da comunidade. *Acta Med Port*. 27:737–42.
22. Peleg, Y., Hooper, C. (2010). Hospital-acquired infections due to Gram-negative bacteria. *N Eng J Med*. 362(19):1804-13.
23. Ramzan, M., Bakhsh, S., Salam, A., Khan, G.M., Mustafa, G. (2004). Risk factors in urinary tract infection. *Gomal Journal of Medical Sciences*. 4 p.
24. Rodrigues, F., Alves, A.F., Lemos, L. (2006). Infecções urinárias diagnosticadas num Serviço de Urgência: dados microbiológicos e implicações na terapêutica e profilaxia. *Acta Med Port*. 1(37):5-8.
25. Rolo, F., Parada, B., Moreira, P. (2008). Cistite não complicada na mulher. In *Guia de prática clínica*. Associação Portuguesa de Urologia. 32p.
26. Rowe, T., Juthani-Mehta, M. (2013). Diagnosis and management of urinary tract infection in older adults. *Infect Dis Clin North Am*. 2014 Mar;28(1):75-89. doi: 10.1016/j.idc.2013.10.004.
27. Soares, L., Nishi, C., Wagner, H. (2006). Isolamento das bactérias causadoras de infeções urinárias e seu perfil de resistência aos antimicrobianos. *Rev Bras Med Fam e Com*. 2006 jul/set; 84-91.
28. Vásquez, V., Ampuero, D., Padilla, B. (2017). Urinary tract infections in inpatients: that challenge. *Rev Esp Quimioter*. 30 (Suppl. 1): 39-41.
29. Wang, A., Nizran, P., Malone, M.A., Riley, T. (2013). Urinary tract infections. *Prim Care*. 40:687–706.