

Raquel Santos Monteiro

## *E. coli* nas Infecções do Tracto Urinário

Monografia realizada no âmbito da unidade curricular de Acompanhamento Farmacêutico do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Olga Cardoso e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2013



**Orientadora da Monografia,**

---

(Professora Doutora Olga Cardoso)

**A Aluna,**

---

(Raquel Santos Monteiro)

**Data:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

### **Declaração de integridade**

Eu, Raquel Santos Monteiro, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2007027088, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Acompanhamento Farmacêutico.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à excepção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 13 de Setembro de 2013.

Assinatura: \_\_\_\_\_

## ÍNDICE

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS.....	5
RESUMO.....	6
ABSTRACT .....	6
INTRODUÇÃO.....	7
1. ETIOLOGIA DA INFECÇÃO DO TRACTO URINÁRIO.....	8
2. FACTORES DE VIRULÊNCIA .....	8
3. PATOGÉNESE .....	11
4. FACTORES DE RISCO .....	15
5. DIAGNÓSTICO.....	17
6. TRATAMENTO.....	17
6.1. Sulfametoxazol-trimetoprim.....	19
6.2. Quinolonas .....	20
6.3. $\beta$ -lactâmicos .....	22
6.3.1. Aminopenicilinas .....	23
6.3.2. Cefalosporinas.....	24
6.3.3. Amidinopenicilinas.....	24
6.5. Nitrofurantoína .....	25
6.6. Fosfomicina.....	26
CONCLUSÃO .....	27
BIBLIOGRAFIA .....	29

## ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

CBI Comunidade Bacteriana Intracelular

FV Factor de Virulência

ITU Infecção do Tracto Urinário

PBP Pinicilin Binding Proteins

UPEC Uropatogénica *E. Coli*

## RESUMO

As cistites agudas não complicadas são as infecções bacterianas do tracto urinário mais comuns. A Uropatogénica *E. coli* (UPEC) é a principal causa das infecções do tracto urinário por todo o mundo. Vários estudos colocaram em questão a visão dogmática de que as estirpes de UPEC actuam apenas como patogéneos extracelulares. Ao entrar nas células epiteliais da bexiga a UPEC obtém um nicho onde está protegida e onde pode persistir de forma quiescente por longos períodos, sem ser perturbada pelos mecanismos de defesa do hospedeiro e protegida de muitos tratamentos antibióticos.

Os agentes que são usados com mais frequência no tratamento da infecção do tracto urinário (ITU) são o sulfametoxazol-trimertoprim, fluoroquinolonas,  $\beta$ -lactâmicos, nitrofurantoína e fosfomicina. Estudos indicam que os uropatogéneos estão a tornar-se cada vez mais resistentes aos antibióticos convencionais utilizados no tratamento da ITU. Desta forma, o uso desmedido de antibióticos deve ser desaconselhado.

**Palavras-chave:** *E. coli*, Infecção do tracto urinário, Comunidade intracelular bacteriana, Resistência aos antibióticos

## ABSTRACT

Acute uncomplicated cystitis is the most common bacterial urinary tract infection. Uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) is the major cause of urinary tract infections worldwide. Multiple studies have called into question the dogmatic view that UPEC strains act as only extracellular pathogens. Entry into bladder epithelial cells provides UPEC with a protected niche where the bacteria can persist quiescently for long periods, unperturbed by host defences and protected from many antibiotic treatments.

Sulfametoxazol-trimethoprim, fluoroquinolones, b-lactams, nitrofurantoin and fosfomycin are the most common antimicrobial agents used in the therapy of urinary tract infection (UTI). Studies indicate that uropathogens are becoming increasingly resistant to the conventional antibiotics used for the treatment of UTI. Thus, the excessive use of antibiotics should be discouraged.

**Keywords:** *E. coli*, urinary tract infection, intracellular bacterial community, antibiotic resistance

## INTRODUÇÃO

As Infecções do Tracto Urinário (ITU) são as infecções bacterianas mais comuns na mulher, sendo que cerca de 50% das mulheres experienciam pelo menos uma ITU na sua vida. A infecção do tracto urinário é um termo genérico que descreve a colonização microbiana da urina e a infecção das estruturas do tracto urinário - rim, pelve renal, ureteres, bexiga e uretra, bem como as estruturas adjacentes, tais como a fásia perinéfrica, próstata e epidídimo. A ITU é habitualmente classificada pelo local da infecção mas também podem ser categorizada em simples (que ocorre no trato urinário normal dos indivíduos imunocompetentes, geralmente jovens mulheres saudáveis não grávidas ) ou complexa (que ocorre em indivíduos de todas as idades e sexos que estão imunocomprometidos ou que tenham tractos geniturinários com anormalidades estruturais ou funcionais, incluindo cateterismo uretral) (Ejrnæs, 2010).

Estima-se que entre 130 a 175 milhões de casos de ITU ocorrem anualmente em todo o mundo, com custos sociais enormes, tendo o diagnóstico e terapia um custo aproximado de 1,6 biliões dólares nos EUA. Os números podem ser ainda mais elevados se também se tiver em conta os custos do auto-diagnóstico e da auto-medicação das infecções (Moura *et al*, 2009). Apesar de não se tratar de uma doença grave, a qualidade de vida dos doentes é seriamente afectada. Num estudo sobre cistite aguda não complicada aproximadamente metade das participantes afirmam que os seus sintomas as impossibilitam de ir ao trabalho ou à escola e, mais de metade destas, também afiançam evitar a actividade sexual, em média, por uma semana (Colgan and Williams 2011).

**Tabela I. Características dos doentes com ITU complicadas e não complicadas**

Não complicada	Imunocompetente
	Sem co morbidades
	Sem anormalidades urológicas conhecidas
	Não estar grávida
	Pre-menopausa
Complicada	História de ITU na infância
	Imunocomprometido
	Pré-adolescente ou pós-menopausa
	Gravidez
	Desordem metabólica subjacente (e.g., diabetes mellitus)
Anormalidades urológicas (e.g., pedras, cateteres, bexiga neurogénica, rim policístico)	

Adaptada de Colgan and Williams, 2011

## I. ETIOLOGIA DA INFECÇÃO DO TRACTO URINÁRIO

A principal causa da ITU é bacteriana, mas fungos e vírus também podem ocasionalmente causá-la (Ejrnæs, 2010). Cerca de 95% de ITU na mulher são cistites (infecção da bexiga) agudas não complicadas causadas por *Escherichia coli* (86%), *Staphylococcus saprophyticus* (4%), *Klebsiella sp.* (3%), *Proteus sp.* (3%), *Enterobacter sp.* (1.4%), *Citrobacter sp.* (0.8%), ou *Enterococcus sp.* (0.5%) (Colgan and Williams, 2011), tornando-a uma das doenças infecciosas mais prevalentes.

O nicho primário ocupado por *E. coli* é o tracto intestinal inferior de mamíferos, onde reside como um componente benéfico da microbiota comensal. Contudo, algumas estirpes ou patótipos específicos (sub-grupos de *E. coli* definidos pelo tipo de doença que causam em Humanos) têm o potencial de causar um amplo espectro de doenças intestinais. Por outro lado, as doenças extra-intestinais que incluem a ITU, bacteriemia, septicemia e meningite podem ser causadas por patótipos adicionais conhecidas como estirpes patogénicas de *E. coli* extraintestinal. A classificação tradicional das estirpes de *E. coli* baseia-se na presença dos antígenos O (somático), K (polissacarídeo capsular) e H (flagelar). O serótipo de uma estirpe refere-se aos três antígenos, enquanto o serogrupo refere-se apenas ao antígeno S (Ejrnæs, 2010). A perda ou ganho de elementos genéticos móveis é responsável pela capacidade de *E. coli* provocar uma ampla gama de doenças humanas. Assim, para cada estirpe de *E. coli* é a composição do material genético cromossómico mais a adquirida horizontalmente, que determina a sua capacidade para causar uma determinada doença e ser definida como um patótipo específico (Alteri and Mobley, 2012). Os patótipos das estirpes são caracterizados por uma série de factores de virulência que facilitam determinados processos patogénicos. Os patótipos extra-intestinais, como a uropatogénica *E. coli* (UPEC), possuem uma maior capacidade de causar infecção fora do trato intestinal e colonizar o trato urinário, a corrente sanguínea ou o líquido cefalorraquidiano dos hospedeiros humanos, ou seja, possuem a capacidade única de mudar o seu comportamento entre inofensivo colonizador do nutritivo intestino humano a patogénio virulento da bexiga nutricionalmente limitada. A fronteira entre o comensalismo e a virulência resulta de um equilíbrio complexo entre o estado do hospedeiro e a presença e expressão de factores de virulência na bactéria (Alteri and Mobley, 2012).

## 2. FACTORES DE VIRULÊNCIA



A virulência refere-se ao grau de patogenicidade de um organismo, ou por outras palavras, a capacidade relativa de um agente patogénico provocar doenças. Os factores de virulência (FVs) são características que permitem aos organismos superar as defesas do hospedeiro e causar a doença. No caso da UPEC são as características que conferem à bactéria a habilidade de aderir ao tracto urinário, persistir e invadir os tecidos do hospedeiro causando dano. Estes factores também resultam da tentativa de evitar os mecanismos de defesa do hospedeiro e / ou da estimulação de uma resposta inflamatória do mesmo. UPEC isoladas de pacientes com ITU possuem substancialmente mais factores de virulência, em média, em comparação com amostras fecais comensais. As estirpes uropatogénicas estão adaptadas e possuem muitos factores que facilitam a colonização da bexiga e sobrevivência no trato urinário, para além da capacidade de causar dano tecidual (Moura *et al*, 2009). Estas normalmente transportam grandes blocos de genes, chamados ilhas de patogenicidade, que geralmente não são encontrados em isolados fecais comensais e são conhecidas por contribuir para a patogenicidade da bactéria e para a sua resistência aos antibióticos. As ilhas de patogenicidade codificam um enorme gama de factores de virulência desde adesinas, toxinas, a mecanismos de evasão da defesa do hospedeiro (Moura *et al*, 2009; Ejrnæs, 2010). Tem se demonstrado que os genes que codificam estes FVs estão localizados no cromossoma ou em plasmídeos. Alguns genes de factores de virulência podem ser, por exemplo, exclusivamente cromossómicos, como exemplo *pap* e *hly* (codificação P fímbrias e hemolisina, respectivamente), exclusiva ou principalmente associados a plasmídeos, por exemplo *iss* e *trat* (codificação de proteínas de membrana externa associados à sobrevivência no soro), ou que ocorrem em qualquer local, por exemplo *afa / dra* (codificação para fimbría Dr). Portanto, os FV podem, assim, ser transmitidos tanto vertical como horizontalmente. Há, porém, outros factores de virulência que também desempenham um papel fulcral como as adesinas bacterianas que fornecem às UPEC a habilidade de aderir ao uroepitélio ou a formação de espécies reactivas de oxigénio extracelulares induzidas por estirpes bacterianas que resistem à ingestão pelos fagócitos. (Moura *et al*, 2009). Contudo, os dados experimentais e epidemiológicos têm mostrado que nenhum FV é suficiente para UPEC causar doença. Em vez disso, uma expressão pontual e gradual de múltiplos factores trabalhando em conjunto contribui para o sucesso da criação de uma ITU (Moura *et al*, 2009).

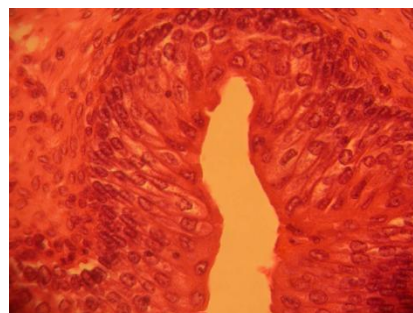
**Tabela II. Diversidade de alguns factores de virulência importantes encontrados na UPEC**

Factores de Virulência	Características
Adesinas	Servem como ligandos para as glicoproteínas e glicolípidos na superfície das células uroepiteliais; pré-requisito para a penetração de organismos invasores
Ilhas de Patogenicidade (IP) SPATE (Serina protease auto-transportador das enterobactérias-segregam toxinas autotransportadoras (Sat)	Relacionados geneticamente aos factores de virulência  Citotoxina para as células epiteliais da bexiga e rins
Hemolisina	Secretado por <i>E. coli</i> hemolíticas: (i) lisa eritrócitos humanos, (ii) contribui para a inflamação, (iii) provoca lesão do tecido, e (iv) enfraquece a quimiotaxia e fagocitose
Lipolissacarídeo (LPS) antigénio somático (O-antigénio)	Endotoxina altamente imunogénica que activa o complemento através várias via libertadoras de citoquinas, quimiocinas, etc, que levam a uma resposta inflamatória aguda
Gene traT	Confere resistência à actividade bactericida do serum
Polissacarídeo capsular (k-antigénio)	Interfere com a detecção de O-antigénio, protegendo a bactéria contra a fagocitose; pouco imunogénica
Factor necrozante citotóxico tipos I and 2	Membros da família das toxinas bacterianas que têm como alvo a família Rho das pequenas proteínas de ligação GTP
Toxina Citoletal de distensão	Provoca distensão celular progressiva, levando à morte celular por dano direto do DNA das células hospedeiras
Fímbria-P	Adesinas da UPEC resistentes a manose mais importantes e amplamente estudadas. Ligam-se às células do hospedeiro através dos receptores galactosyl (α,1-4)-galactoseb-dissacarídeo galbiose que fazem parte do grupo do sistema P de antígenos do sangue. Estirpes com Fímbria-P são associadas a infecções mais graves clinicamente
Fímbria do tipo-I	Medeiam a fixação bacteriana ao epitélio da bexiga sensível à manose via interacção a glicoproteínas ricas em D-manose. Ligam-se às proteínas Tamm-Horsfall, as quais frequentemente revestem as células uroepiteliais e previnem a aderência bacteriana à mucosa urinária e facilitam a expulsão das bactérias.

Adaptada de Moura *et al*, 2009

### 3. PATOGÉNESE

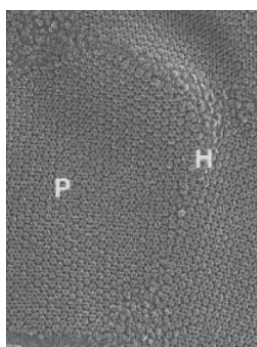
O trato urinário é composto por órgãos emparelhados, os dois rins e ureteres, uma bexiga e uma uretra. A bexiga é um órgão muscular, oco e em forma mais ou menos esférica, quando preenchido com urina. A mucosa da pelve renal, da bexiga urinária e do ureter é revestida por um epitélio estratificado, o urotélio. A camada basal é formada por células cúbicas enquanto a camada superficial é constituída por células relativamente grandes, o que pode levar a uma forma de “guarda-chuva” devido à sua forma convexa exterior. O urotélio também actua como um componente activo do sistema



**Figura 1 – Epitélio da bexiga mostrando detalhadamente as células globosas mais superficiais, as células intermediárias cúbicas e as células mais internas cilíndricas.**

<http://www.usjt.br/acervolaminas/index.php/citologia/4-histologiageral/51-tecidos-epiteliais-de-revestimento>

imune inato, através da produção de citocinas, quimiocinas e imunoglobulinas secretoras A, slgA (Moura *et al*, 2009).



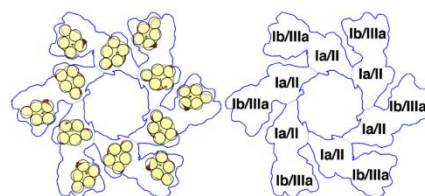
**Figura 2 – Imagem da superfície apical de uma célula epitelial de rato mostrando placas uroteliais.**  
Adaptado de Wu *et al*, 2009

O urotélio é um dos epitélios com um *turnover* mais lento. Esta durabilidade é muito importante a nível funcional pois este tecido tem de actuar como uma barreira impermeável de forma a proteger o sangue das substâncias tóxicas urinárias. Por outro lado, também carece de ser muito flexível ao longo do ciclo mictório de forma a acomodar as diferenças significativas na área de superfície. Portanto, o urotélio tem de conciliar um elevado grau de impermeabilidade e flexibilidade. Estas propriedades devem-se à chamada *placa urotelial* que é composta por quatro proteínas chamadas *uroplakins* Ia, Ib, II e IIIa. Estudos posteriores isolaram as placas uroteliais em várias espécies, incluindo o Homem e o rato, e verificou-se que eram estruturalmente

idênticas, contendo as quatro *uroplakins*, demonstrando a sua elevada conservação durante a evolução dos mamíferos (Wu *et al*, 2009).

Os uropatógenos podem entrar no tracto urinário e causar ITU por via ascendente ou por via hematogénea. Pensa-se que a grande maioria das ITU ocorrem por via

ascendente, sendo as infecções da bexiga muito mais comuns do que as infecções renais. A colonização vaginal é considerada um pré-requisito para a infecção da bexiga nas mulheres.



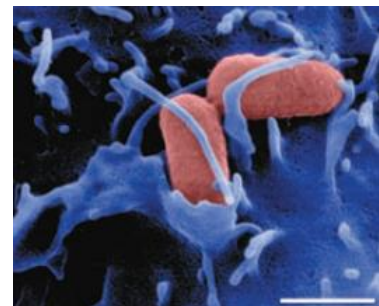
**Figura 3 – Estrutura da uroplakin.**  
Adaptado de Wu *et al*, 2009.

Por vezes, estes uropatógenos que ascendem pelo tracto urinário atingem o rim e podem causar pielonefrite (em 5% de todas as ITU). O mecanismo de ascensão é incerto, mas a motilidade mediada por flagelos e pili parece ser importante (Wiles *et al*, 2008; Jorgensen and Seed, 2012).

O passo essencial para a UPEC colonizar a bexiga é a aderência da bactéria ao urotélio através de interações específicas entre a adesina FimH e as glicoproteínas manosiladas uroteliais. Estudos revelaram que *E. coli* com fímbria de tipo I tem a capacidade de se ligar especificamente às uroplakins Ia e Ib, sem haver ligação às II e IIIa. O facto da uroplakin III, que é altamente glicosilada, não interagir com a fímbria de tipo I sugere que apenas a Uroplakin Ia/Ib, que contem fragmentos de manose terminais, possui a estrutura adequada para a ligação com a adesina FimH (Wu *et al*, 2009). Contudo, apesar da evidência experimental apoiar um papel crítico para o pili de tipo I na aderência celular à bexiga pela UPEC, este papel ainda precisa ser claramente demonstrado em doentes humanos com cistite (Hannan *et al*, 2012).

Vários grupos de investigação chegaram à conclusão que durante a infecção da bexiga de murinos, UPEC pode evitar ser eliminada da superfície epitelial do urotélio e invadir o citoplasma, onde se pode replicar e agregar-se em comunidades bacterianas intracelulares (CBI) (Dhakal *et al*, 2008; Moura *et al*, 2009; Ejrnaes, 2009; Hannan *et al*, 2012; Jorgensen and Seed, 2012). A ligação às células uroteliais mediada pelo pili de tipo I inicia uma cascata de eventos que resulta na activação da Rho-GTPases com a internalização da bactéria, envolvendo rearranjos da actina (Hannan *et al*, 2012).

Após ter acesso ao citoplasma da célula urotelial, a UPEC apresenta a capacidade de se reproduzir de uma forma célere (Hannan *et al*, 2012). Pensa-se que consegue persistir de forma quiescente por longos períodos dentro dessas células sem causar qualquer sintoma de ITU. Este estado quiescente torna as bactérias menos detectáveis pelos mecanismos imunes do hospedeiro, protegendo-as da resposta imunitária (tais como fagocitose e clearance pela micção), e também menos susceptíveis ao tratamento com vários antibióticos, em particular os têm como alvo microrganismos em reprodução (Hannan *et al*, 2012).

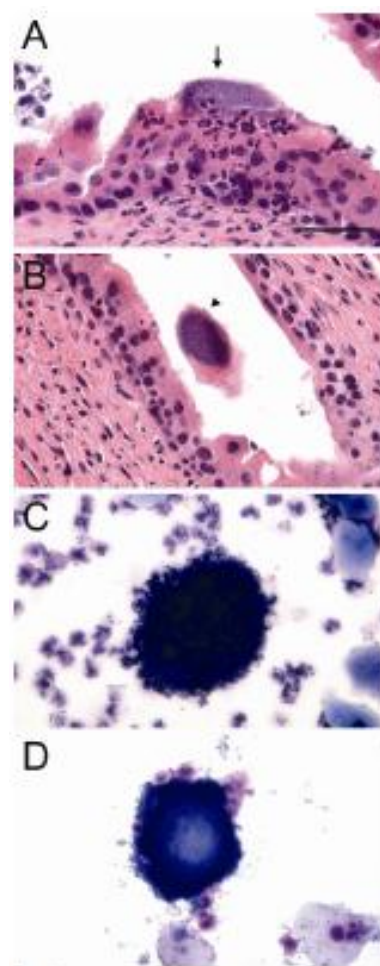


**Figura 4 – Invasão da UPEC nas células epeteliais da bexiga.** Adaptado de Dhakal *et al*, 2008.

Um estudo recente demonstrou que 16 antibióticos capazes de matar uma estirpe responsável por uma cistite *in vitro*, muitos dos quais também conseguiam resolver a ITU dentro de células epiteliais de bexiga em cultura, eram ineficazes na eliminação da infecção dos tecidos da bexiga com a mesma estirpe *in vivo*. Portanto, uma bactéria que seja tolerante a determinado antibiótico e que se proteja dentro de CBI pode promover uma recidiva ou uma cistite recorrente assim que o antibiótico seja removido (Hannan et al, 2012). Embora a UPEC possa invadir todas as camadas de células do epitélio da bexiga, a CBI desenvolve-se mais frequentemente nas células superficiais nas quais o citoesqueleto de actina é mais escasso (Dhakal et al, 2008).

Como foi supracitado, o epitélio da bexiga possui um turnover lento. Contudo, em resposta a um elevado número de UPEC ou outros stresses, as células uroepiteliais são exfoliadas para serem conseqüentemente expelidas pelo fluxo de urina. Estes eventos promovem a reparação e regeneração do epitélio pois estimulam a expressão de enúmeros genes de proliferação e diferenciação. A exfoliação das células infectadas juntamente com acção dos neutrófilos que localizam a CBI limitam o tempo de vida das células hospedeiras do trato urinário infectadas. Desta forma, pôs-se a hipótese que a libertação ou o efluxo da UPEC da CBI é precisa para facilitar a colonização e a persistência a longo prazo da UPEC no do tracto urinário (Dhakal et al, 2008).

Embora a exfoliação das células epiteliais da bexiga seja vista como um mecanismo de defesa, fornecendo os meios para o hospedeiro eliminar um grande número de bactérias através do fluxo urinário, também deixa as camadas subjacentes expostas e mais susceptíveis a uma infecção. O dano tecidual causado pelo influxo de neutrófilos, assim como a secreção de toxinas pela UPEC, também contribui para a disseminação bacteriana ao longo de múltiplas camadas do epitélio da bexiga (Dhakal et al, 2008)

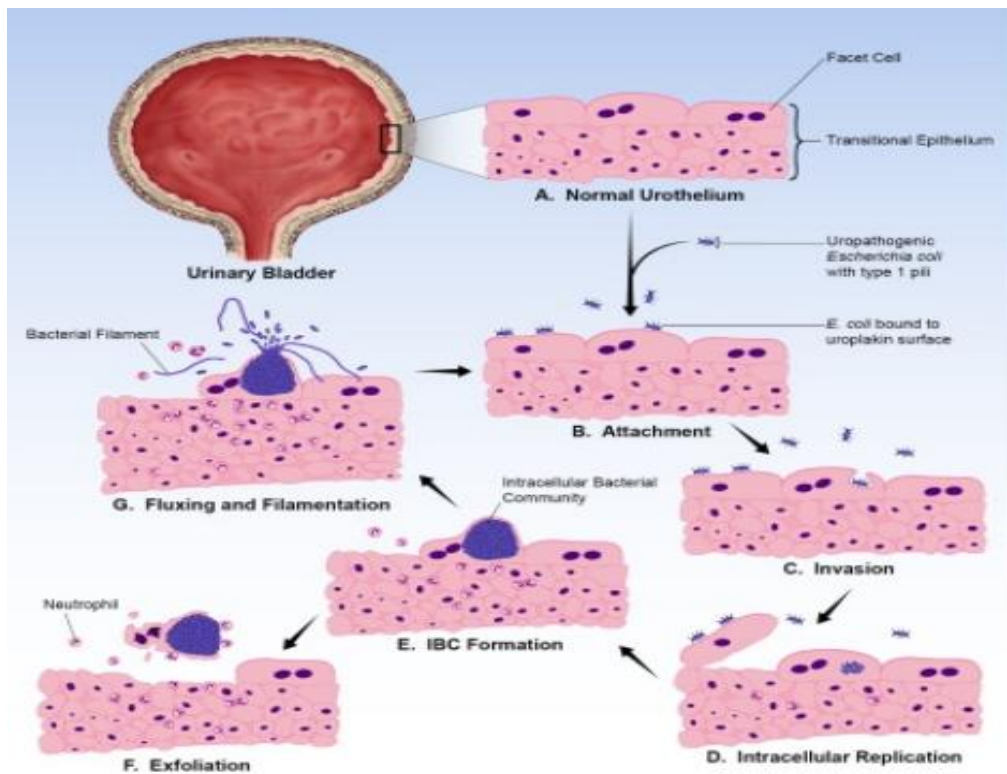


**Figura 5 – Comparação entre a urina humana e de rato.** A: CBI (seta) na bexiga de murino. B: CBI (seta) esfoliada para dentro do lúmen da bexiga de murino. C: A urina de ratinhos contendo CBI. D: CBI na urina humana semelhante na morfologia e tamanho às observadas na urina de ratos. Adaptado de Ejrnæs, 2010.

Este ciclo bacteriano através de CBI não se processa por tempo indefinido. Apesar de que vários ciclos possam ocorrer, em cada ciclo sucessivo verifica-se uma replicação bacteriana mais lenta com formação de menores CBI (Hannan *et al*, 2012).

Este mecanismo de formação de CBI não é restrito a infecções de ratos com UPEC. Sabe-se que também ocorre com outros uropatogénios de gram negativo que expressam pili de tipo I, como *Klebsiella pneumonia*, *Enterobacter spp.*, and *Citrobacter freundii* (Hannan *et al*, 2012).

A cascata CBI não foi demonstrada em seres humanos, mas um estudo recentemente publicado demonstra evidência de estruturas como CBI em células uroepiteliais esfoliadas das mulheres com cistite aguda (Moura *et al*, 2009; Ejrnæs, 2010; Jorgensen and Seed 2012).



**Figura 6 – Via patogénica de formação de CBI observada num murino com cistite.**  
Adaptado de Ejrnæs, 2010.

#### 4. FACTORES DE RISCO

A relação sexual é um dos factores de risco mais importante associado a ITU não complicada. A anatomia desempenha um papel importante no que diz respeito à grande diferença entre homens e mulheres relativamente ao risco de ITU. O ambiente mais seco em torno da uretra masculina, especialmente com a circuncisão, impede o crescimento óptimo das bactérias em comparação com a uretra feminina. A actividade antibacteriana de secreções da próstata nos homens, também é um factor que reduz o risco de infecção urinária em homens, para além de que existe uma maior distância entre o ânus e o meato uretral. A prevalência de infecções do trato urinário em mulheres pode ser atribuída ao comprimento da uretra que proporciona uma barreira eficaz contra a subida bacteriana. A uretra feminina é geralmente inferior a 5 cm, em comparação com a masculina que é mais de 15 cm. A microflora genital também desempenha um papel importante na defesa da mulher contra invasões, portanto, quaisquer alterações (por exemplo, devido a antibioterapia e os seus efeitos adversos sobre a mesma) pode aumentar a colonização genital com uropatógenos e o risco subsequente de ITU (Moura *et al*, 2009; Jorgensen and Seed, 2012). Os factores do hospedeiro, tais como a receptividade das células epiteliais são também importantes para o início da infecção. Por exemplo, a *E. coli* liga-se com menos avidéz às células do epitélio vaginal saudáveis do que às células epiteliais vaginais de mulheres com ITU recorrente. A receptividade da célula vaginal também varia em função do seu estado hormonal. A aderência bacteriana tende a ser maior no início do ciclo menstrual e em mulheres na pós-menopausa, em comparação com mulheres antes da menopausa ou na pós-menopausa que estejam em terapia de reposição de estrogénios predispondo-as a ITU de repetição. A presença de diabetes mellitus tem demonstrado aumentar a frequência de ITU de repetição de duas a três vezes (Moura *et al*, 2009; Jorgensen and Seed, 2012).



**Tabela III. Factores de risco do hospedeiro que promovem ITU**

Género	Mulher	Gravidez, actividade sexual, ... Deficiência em estrogénio Pós-menopausa Predisposição genética – receptividade da célula vaginal
	Homens	Uropatia obstrutiva em idosos
Idade	Meia-idade: maior incidência em mulheres com idade entre 25-50 anos devido à actividade sexual	
Algiação	Algiação crónica	O uso de um cateter de longa duração está associada com bacteriúria praticamente em 100% do tempo
	Algiação aguda	Enquanto o cateter permanece <i>in situ</i> a bacteriúria é adquirida à taxa de 2-7% por dia
Diabetes	Mulheres	Bacteriúria é mais comum em mulheres diabéticas, com uma prevalência de 8-14%, e é geralmente correlacionada com a duração e a presença de complicações a longo prazo
	Homens	Homens diabéticos não parecem ter um aumento da prevalência de bacteriúria, em comparação com os homens não diabéticos
Relação sexual	A prevalência de bacteriúria entre mulheres jovens é fortemente associada à atividade sexual	
Doentes com lesões na medula espinhal	Bexiga neurogénica com cateterismo crónico ou intermitente	
Aumento nos cálculos renais/prostáticos/bexiga	Causam hipertrofia prostática e distúrbios de fluxo como o fluxo de urina turbulento e obstrução uretral	
Instrumentação geniturinária iatrogénica	Mulheres	Aplicação de diafragma
Unidades de cuidados	Ambiente nosocomial	
Métodos contraceptivos	Os contraceptivos orais ou preservativos e diafragmas têm um maior risco de incidência de reinfeção	
O uso de antibióticos nas 2 semanas anteriores a UTI	As mulheres que relataram tomar antibióticos durante as duas semanas anteriores reportam maior taxa de segunda UTI	

Adaptada de Moura *et al* (2009)



## 5. DIAGNÓSTICO

O histórico do doente é a ferramenta mais importante para o diagnóstico de cistite aguda não complicada mas deve ser comprovado também por um exame físico e uma análise à urina. Também é importante para descartar uma infecção urinária mais grave.

Os sintomas clássicos incluem disúria, micção frequente de pequenos volumes e urgência urinária podendo também ocorrer hematúria. Quando a mulher apresenta pelo menos um dos sintomas clássicos de cistite aguda não complicada, a probabilidade de infecção é de 50%. Portanto, a apresentação de um ou mais sintomas podem ser vistos como bons factores de diagnóstico (Colgan and Willians 2011).

## 6. TRATAMENTO

Com o tratamento da ITU não complicada pretende-se a resolução dos sintomas e a assepsia da urina. Os fármacos antimicrobianos usados devem possuir determinadas características: ser activos contra a maioria dos uropatógenos, ser excretados na urina na forma activa por filtração glomerular, ter concentração adequada na urina e ser activos nos valores do pH urinário. Os agentes que são usados com mais frequência no tratamento da ITU são o sulfametoxazol-trimetoprim, fluoroquinolonas,  $\beta$ -lactâmicos, nitrofurantoína e fosfomicina. De notar que os níveis de susceptibilidade para estes agentes antimicrobianos referidos pelo Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) são baseados nas concentrações séricas em vez das concentrações na urina, excepto para a nitrofurantoína e fosfomicina que são exclusivamente usadas no tratamentos da cistite (Moura *et al* 2009).

O ácido nalidíxico (ou os análogos ácido oxolínico e ácido pipemídico), a amoxicilina, a ampicilina, o cotrimoxazol ou a nitrofurantoína são opções no tratamento de infecções urinárias agudas não recidivantes. O fármaco escolhido depende da sensibilidade da bactéria infectante. A susceptibilidade da *E. coli* é particularmente importante na selecção empírica do antibiótico, uma vez que é a responsável pela maioria das ITU. Como a resistência da *E. coli* aos antibióticos varia regionalmente e de país para país um tratamento específico pode não ser universalmente adequado (Gupta *et al*, 2010). A elevada taxa com que se tem observado a emergência de estirpes resistentes, após provas de sensibilidade *in vitro*, e a elevada incidência de toxicidade têm limitado a utilidade terapêutica do ácido nalidíxico e dos seus análogos. Em caso de resistências a esses antibióticos, as alternativas são a associação

amoxicilina + ácido clavulânico, cefalosporinas por via oral, fluoroquinolonas ou fosfomicina. Esta ordem de opções é frequentemente ignorada em Portugal, com recurso a estes últimos como primeira opção, com os riscos de saúde pública e prejuízos económicos inerentes à banalização do seu uso (Moura *et al*, 2009; Naber *et al*, 2011).

Os esquemas de tratamento mais comuns compreendem tomas durante 5 a 7 dias, embora existam protocolos de 3 dias ou de toma única. As infecções recidivantes obrigam a tratamentos mais prolongados, complementados com um período de profilaxia com doses menores (Gupta *et al*, 2010).

São várias as razões pelas quais um doente pode não responder à terapia antibiótica, a maioria relacionada com a selecção inapropriada dos fármacos. Por exemplo, no caso de um homem com ITU a infecção da próstata requer tratamento com antimicrobianos que penetrem nos tecidos prostáticos; na circunstância da infecção ser no trato urinário superior a nitrofurantoína é inapropriada pois não atinge concentrações adequadas nos tecidos (Moura *et al*, 2009).

Por outro lado, a resistência aos antibióticos complica também o tratamento da ITU e está associada a maior morbidez, maiores custos de reavaliação e de novos tratamentos, maiores taxas de hospitalização e maior uso de antibióticos de largo espectro. Não obstante, uma estirpe pode perder a sua sensibilidade a um antibiótico enquanto o doente está em tratamento. Para contrabalançar esta tendência há o desenvolvimento de novos fármacos antimicrobianos. Contudo, estamos-nos a aproximar a um nível de resistências nunca antes atingido, o que pode por em sério risco a efectividade na actual terapia antibiótica num futuro próximo. A compreensão dos mecanismos pelos quais os microrganismos uropatogénicos manifestam a sua resistência aos antibióticos (tanto intrínseca como adquirida) é necessário para otimizar as estratégias de tratamento das ITU (Moura *et al*, 2009).

No contexto da resistência aos antibióticos, os organismos procariotas podem apresentar um de três fenótipos fundamentais: resistência intrínseca, resistência adquirida ou susceptibilidade. A resistência intrínseca é a resistência exibida por quase todos os exemplares de determinada espécie. A título de exemplo, os organismos do género *Enterobacter* são intrinsecamente resistentes à cefoxitina, fenótipo que surge devido à produção de uma  $\beta$ -lactamase AmpC cromossómica (Honore *et al*, 1986).

A resistência adquirida aos antibióticos, por sua vez, pode resultar da mutação de genes reguladores ou estruturais, da aquisição de genes de resistência veiculados por elementos genéticos móveis ou da combinação de ambos os mecanismos. A aquisição de genes de

resistência faz-se, muitas vezes, através de elementos móveis, tais como plasmídeos, transposões ou integrões. Os genes que codificam  $\beta$ -lactamases surgem como exemplo de genes que são, muitos deles, disseminados por plasmídeos, os quais podem ser facilmente adquiridos por diversas bactérias patogénicas (transferência horizontal). Naturalmente, a susceptibilidade aos antibióticos resulta da ausência total de mecanismos de resistência que possibilitem a sobrevivência das bactérias na presença de determinados compostos (Harbottle et al, 2006).

Estudos indicam que os uropatógenos estão a tornar-se cada vez mais resistentes aos antibióticos utilizados no tratamento das ITU. Como exemplo, SENTRY um programa de vigilância antimicrobiana que monitorizou ITU por todo o mundo por um período de quatro anos compreendido entre 1997 e 2000 mostrou um aumento das resistências nos isolados de ITU. Os níveis crescentes de resistências a antibióticos de largo espectro como as fluoroquinolonas são um problema significativo em alguns centros médicos e são já vários os estudos que documentam esta problemática por todo o mundo (Moura et al, 2009). Vários estudos demonstram uma considerável variação geográfica na susceptibilidade aos antibióticos. Por exemplo, os níveis de resistência são maiores nos EUA que no Canadá, e em Portugal e Espanha que nos outros países europeus (Gupta et al, 2010).

### 6.1.Sulfametoxazol-trimetoprim

As sulfonamidas e o trimetoprim inibem a síntese do ácido tetrahidrofólico que é necessário para a síntese de DNA na bactéria, sendo este o mecanismo pelo qual actuam. A enzima dihidropteroato sintase (dhps), uma enzima essencial em qualquer célula viva, catalisa a formação do ácido dihidropteroico na bactéria, o passo que antecede a formação do ácido tetrahidrofólico. As sulfonamidas são análogos estruturais do ácido p-aminobenzoico (substrato da reacção que origina o ácido dihidropteroico), por isso actuam como inibidores competitivos da dhps bloqueando, desta forma, a síntese do ácido tetrahidrofólico na célula bacteriana. Por sua vez, o trimetoprim é um análogo estrutural do ácido tetrahidrofólico, inibindo de forma competitiva a redução do dihidrofolato a tetrahidrofolato pela dihidrofolato redutase (dhfr).

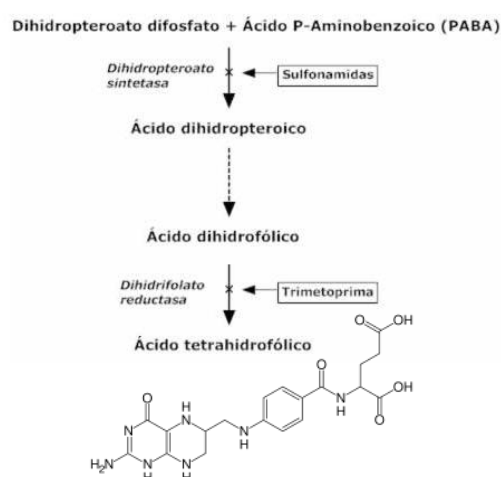


Figura 7 – Mecanismo de acção do sulfametoxazol- trimetoprim.

[http://www.coenzima.com/acido\\_tetrahidrofolico\\_coenzima\\_f](http://www.coenzima.com/acido_tetrahidrofolico_coenzima_f)

As bactérias são incapazes de obter o ácido fólico a partir do ambiente, são por isso dependentes da sua própria síntese. Com a inibição da síntese do ácido fólico impede-se a replicação do DNA da bactéria (Moura *et al*, 2009).

São conhecidos apenas três genes que codificam a resistência às sulfonamidas – *sull*, *sulll* e *sullll*. Mudanças mutacionais no gene cromossomal *folP* que codifica a dihidropteroato sintase resulta numa afinidade diminuída para a sulfonamida. Observam-se III nucleotídeos alterados resultando em 30 aminoácidos modificados quando se compara *folP* numa estirpe susceptível e numa resistente. A resistência cromossomal ao trimetoprim pode dever-se a alterações mutacionais no gene da dihidrofolato redutase (Moura *et al*, 2009).

Em 1999 a Sociedade Americana das Doenças Infeciosas (Infectious Diseases Society of America – IDSA) publicou guidelines que recomendavam sulfametoxazol-trimetoprim como fármacos de primeira linha no tratamento da cistite aguda. Há muitas outras guidelines de tratamento de ITU por todo o mundo que também indicam o sulfametoxazol-trimetoprim como os fármacos de primeira linha. Contudo, as resistências a estes agentes têm vindo a aumentar, aumentando também algumas inquietações sobre o seu papel como agentes de primeira linha no tratamento das ITU levando alguns médicos a considera-los a primeira opção apenas em mulheres sem riscos subjacentes como diabetes ou a idade avançada.

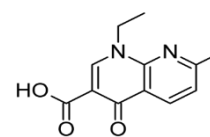
Um estudo europeu numa população bem definida de mulheres com uma cistite aguda não complicada (o ECO-SENS Project) conduzido entre 1999-2000 encontrou resistências ao sulfametoxazol-trimetoprim de 9-15% em isolados de *E. coli* em todos os países com a excepção de Espanha e Portugal, onde a taxa era próxima de 35% (Moura *et al*, 2009).

O aumento da prevalência das resistências devido a estes agentes entre UPEC nos Estados Unidos é em parte devido à propagação clonal. Colónias de uropatogenios causadoras de ITU foram identificadas durante a investigação de estirpes resistentes a antibióticos, exibindo resistência a ampicilina, cloranfenicol, estreptomina, sulfonamidas, tetraciclina e trimetoprim (Moura *et al*, 2009).

## **6.2. Quinolonas**

As quinolonas exercem a sua actividade intracelularmente, interferindo com enzimas bacterianas (Cattoir *et al*, 2009). Nas bactérias de gram negativo recorrem a proteínas transmembranares OmpF e OmpC para permearem a membrana externa da parede celular. Estas proteínas transmembranares formam canais aquosos, as porinas, que permitem a passagem destes antibióticos pela parede celular, a qual constitui a principal barreira à sua

acção (Chapman *et al*, 1988; Céspedes, 2008). No interior da célula bacteriana, as quinolonas actuam por inibição da actividade das enzimas *DNA girase* e *Topoisomerase IV*. Esta inibição é conseguida através da interferência com o controlo topológico que estas enzimas exercem sobre o DNA cromossomal, essencial para os processos de replicação, transcrição e recombinação, entre outros (Cattoir *et al*, 2009). A *DNA girase* é o alvo primordial das quinolonas que actuam em bactérias de Gram negativo, e a *Topoisomerase IV* o principal alvo das quinolonas com acção nas bactérias de Gram positivo. No caso da *E. coli* actuam sobretudo por ligação à subunidade A da *DNA girase* impedindo o fecho dos cortes produzidos por esta enzima no DNA. Desta forma, impedem a replicação do DNA exercendo um efeito bacteriostático. A capacidade bactericida que lhes é atribuída deve-se à manutenção das rupturas introduzidas, as quais vão funcionar como sinais para as exonucleases que, por sua vez, vão clivar nucleótidos originando rupturas permanentes ao longo de todo o DNA conduzindo à morte celular (Céspedes, 2008; Cattoir *et al*, 2009).

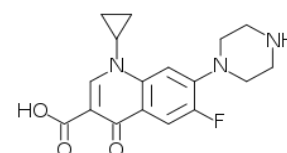


**Figura 8 – Ácido nalidíxico**  
[http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Nalidixic\\_acid.png](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Nalidixic_acid.png)

A primeira quinolona clinicamente disponível, o ácido nalidíxico, penetrava fracamente nos tecidos e era usada apenas na terapia das ITU causadas por gram negativos. Várias novas fluoroquinolonas apresentam espectros de actividade mais alargados e melhores níveis nos tecidos, logo são utilizados para uma maior variedade de infecções tanto complicadas como não complicadas. Contudo, o uso das fluoroquinolonas está contra-indicado em mulheres grávidas, em crianças e adolescentes devido ao dano potencial na formação da cartilagem e em atletas de alta competição pois podem causar tendinite e ruptura no tendão de Aquiles mesmo sendo utilizados por um curto período de tempo. Embora, enquanto classe, as fluoroquinolonas não sejam nefrotóxicas, as suas doses devem ser ajustadas quando administradas a doentes com insuficiência renal (Moura *et al*, 2009).

Estes fármacos são geralmente agentes de primeira escolha em doentes com ITU devido ao aumento das resistências da *E. coli* ao sulfametoxazol-trimetoprim.

A ciprofloxacina, levofloxacina e norfloxacina são cada vez mais utilizadas mesmo em ITU não complicadas. A ciprofloxacina pode ser considerada como antimicrobiano de primeira escolha em doentes com ITU com alergias a outros fármacos, em idosos, em



**Figura 9 – Ciprofloxacina**  
<http://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Ciprofloxacina.svg>

doentes com infecções recorrentes e em diabéticos. No entanto, o aumento das resistências às fluoroquinolonas é uma séria ameaça à saúde pública e é fundamental que o seu uso indiscriminado seja evitado para que se preserve a eficácia destes fármacos para doenças

mais complicadas. Por exemplo, a prevalência da resistência a fluoroquinolonas em UPEC causadores de ITU não complicadas é muito alta em algumas partes do mundo, especialmente no Sul da Europa onde tem sido reportado ser superior a 20%. Contudo, se forem utilizadas não deve ser em baixas dosagens, uma vez que as doses baixas podem promover a emergência de mais resistências (Naber *et al*, 2011).

A resistência às fluoroquinolonas em *Enterobacteriaceae* deve-se frequentemente a mutações cromossómicas. Mais recentemente, porém, tem emergido a resistência às quinolonas mediada por plasmídeos na *E.coli*, que tem sido um mecanismo importante para a rápida disseminação de resistências em *Enterobacteriaceae*.

O uso desmedido das fluoroquinolonas em tratamentos de rotina de cistites agudas não complicadas poderá desencadear resistência bacteriana, daí que a sua utilização deverá ser desaconselhada. Estes fármacos devem ser reservados para pielonefrite ou outras infecções mais complicadas, em doses adequadas e quando a susceptibilidade for avaliada (Naber *et al*, 2011).

### **6.3. $\beta$ -lactâmicos**

Nas bactérias de Gram negativo a parede celular tem uma estrutura tripla. É constituída por uma membrana externa, pelo espaço periplásmico e pela camada de peptidoglicano. É no folheto externo da membrana citoplasmática que se localizam as PBPs (*Penicilin Binding Proteins*). Os antibióticos  $\beta$ -lactâmicos impedem a síntese das pontes peptídicas entre as cadeias justapostas que constituem o peptidoglicano, inibindo a síntese deste composto. Este componente da parede bacteriana é constituído por cadeias nas quais existe uma unidade repetitiva, a qual compreende moléculas alternadas de N-acetilglucosamina e de ácido N-acetilmurâmico. As cadeias lineares, por sua vez, são ligadas por filamentos laterais de aminoácidos que promovem a união entre os ácidos N-acetilmurâmicos. Existem quatro aminoácidos L e D alternados, sendo os mais comuns: L-alanina, D-alanina, ácido D-glutâmico, D-glutamina e L-lisina ou ácido diaminopimélico (DAP). Nas bactérias de Gram negativo, a ligação interpeptídica localiza-se entre o grupo amina do DAP e o grupo carboxilo da D-alanina. Tal ligação, que conduz à eliminação do terminal D-alanina, é vulgarmente denominada por reacção de transpeptidação. As transpeptidases ou PBPs actuam com o acil-D-alanil-D-alanina, originando um complexo enzima-acil-D-alanil e promovendo a eliminação do terminal D-alanina. Estas enzimas podem ser inibidas pelos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, que actuam como análogos do referido complexo. Uma vez ligados

entre si, os intervenientes formam um complexo inibindo a síntese das ligações interpeptídicas do peptidoglicano crescente o que, em última instância, desencadeia a lise da célula bacteriana (Murray *et al*, 2005; Pato, 1989).

A resistência dos agentes patogénicos aos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos tem vindo a aumentar continuamente e, devido a algumas más práticas a eles associados, parece superar o ritmo a que novos antibióticos têm sido descobertos e sintetizados. Preocupante é a notável adaptação das bactérias patogénicas a essas resistências. A resistência aos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos pode resultar de modificações do alvo do antibiótico (as PBPs), existência de proteínas de efluxo, ou inactivação enzimática do antibiótico (Nikaido, 2009).

Um dos mecanismos através dos quais as bactérias se tornam resistentes aos antibióticos surge através de substituições de aminoácidos na proteína que constitui o alvo do antibiótico, as PBPs. Na maioria dos casos, a proteína torna-se menos susceptível à ligação com o agente antimicrobiano.

A resistência aos antibióticos é também frequentemente associada à diminuição da permeabilidade que ocorre na membrana exterior das bactérias de Gram negativo. O fluxo de moléculas para o interior da célula é assegurado através de complexos de proteínas de membrana, denominadas OMPs (Outer Membrane Proteins), os quais formam canais. Em *E. coli* as proteínas OmpF, OmpC e OmpE são vulgarmente associadas a resistência aos antibióticos. A perda de função destas proteínas, por mutação dos genes homónimos, pode efectivamente causar a diminuição da susceptibilidade a vários antibióticos (Livermore, 2003).

A degradação de antibióticos por enzimas constitui o principal mecanismo de resistência aos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, sendo aquela hidrólise produzida por  $\beta$ -lactamases, no espaço periplásmico, as quais promovem a clivagem do anel  $\beta$ -lactâmico. A produção de  $\beta$ -lactamases constitui o mecanismo mais comum de resistência aos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos e o mais representativo em bactérias de Gram negativo, tendo apresentado, ao longo dos anos, um impacto considerável na actividade daqueles antibióticos (Livermore, 2003).

### 6.3.1. Aminopenicilinas

A ampicilina e a amoxicilina têm sido extensivamente usadas no tratamento da cistite. Contudo, o aumento da prevalência de resistências nesta classe de fármacos resultou numa diminuição da sua utilização. Estudos recentes têm mostrado que o

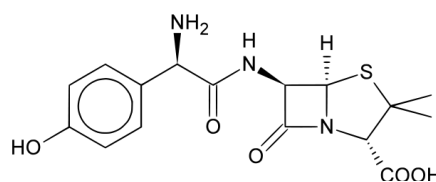


Figura 10 – Amoxicilina

<http://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Amoxicillin2.svg>

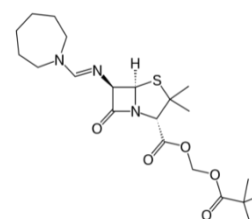
nível de resistência à ampicilina encontra-se entre 26% a 38% nos Estados Unidos. Por sua vez o ECO.SENS mostrou que actualmente a *E. coli* é resistente à ampicilina em mais de 40% dos casos em Espanha, Portugal, Irlanda e Luxemburgo, não sendo aconselhado o seu uso empírico. Para além disso, o número de estirpes de UPEC que apresentam resistência a amoxicilina/ácido clavulânico tem estado a aumentar, o que pode desencadear consequências relevantes em países como a Espanha, onde o nível de resistência da *E. coli* às fluoroquinolonas é superior a 22,8% nos isolados das ITU adquiridas na comunidade. O uso de aminopenicilinas tem como efeito secundário comum a candidíase vaginal pois altera a microflora genital normal. É de salientar que a amoxicilina/ácido clavulânico não actua tão eficazmente como as fluoroquinolonas no tratamento de cistites não complicadas mesmo em pacientes infectados com estirpes susceptíveis ao fármaco. Por outro lado, também não são adequadas para uma terapia de curto prazo como a ciprofloxacina (Moura *et al*, 2009).

### 6.3.2. Cefalosporinas

A actividade das cefalosporinas contra *E. coli* aumenta da primeira para a quarta geração, mas as novas classes são mais dispendiosas e apresentam menos alternativas orais. Todavia, o número de estirpes resistentes às cefalosporinas tem vindo a aumentar recentemente, sobretudo na terceira geração e devido à produção de  $\beta$ -lactamases (ESBL). No entanto, são uma opção viável de tratamento para ITU não complicadas durante a gravidez devido à sua segurança (Moura *et al*, 2009).

### 6.3.3. Amidinopenicilinas

A pivmecilinam é um pró-fármaco da mecilinam, um análogo da penicilina, que difere dos outros  $\beta$ -lactâmicos pois a ligação do anel  $\beta$ -lactâmico à cadeia lateral é através de um grupo amidino em vez de um amino. Tem actividade contra microrganismos gram-negativo como a *E. coli* e outras *Enterobacteriaceae* e possui maior actividade que a



**Figura 11 – Pivmecilinam**  
<http://en.wikipedia.org/wiki/Pivmecillinam>

amoxicilina. A mecillinam liga-se apenas a PBP2 dos bacilos gram-negativo levando a lise celular. Um estudo conduzido em 16 países europeus e no Canadá mostrou que a resistência da *E. coli* é de 1,2%. Os grandes níveis de resistência entre a *E. coli* para os agentes



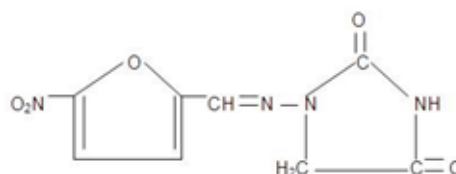
de primeira linha actualmente recomendados nas guidelines para o tratamento da cistite aguda requerem uma reavaliação das mesmas. Com uma baixa prevalência de resistências, uma boa eficácia e sem grandes efeitos prejudiciais na microflora intestinal a pivmecillinam é um agente de primeira linha apropriado para o tratamento empírico da cistite aguda (Moura *et al*, 2009).

### 6.5. Nitrofurantóina

A nitrofurantóina é usada clinicamente há mais de 50 anos e, porque os níveis antimicrobianos não são atingidos no sangue, a sua única indicação é para a cistite não complicada. É absorvida no tracto gastrointestinal e excretada pelos rins de uma forma célere, para além de que não aparece em quantidades mensuráveis nas fezes pelo que a flora comensal permanece inalterada (Naber *et al*, 2011).

O mecanismo de acção da nitrofurantóina não é bem conhecido, no entanto, perturba vários sistemas enzimáticos bacterianos, com prejuízo do metabolismo e síntese de DNA e RNA. O fármaco é activado por flavoproteínas bacterianas (nitrofurano redutase) gerando intermediários reactivos que danificam as proteínas ribossomais ou outras macromoléculas (especialmente DNA) causando a inibição da síntese de DNA, de RNA, de proteínas e da parede celular. Desta forma, apresenta um mecanismo de acção multifactorial, o que explica a baixa resistência bacteriana apesar dos vários anos de utilização terapêutica (Moura *et al*, 2009).

Este antibiótico mantém excelente actividade contra quase todas as estirpes da *E. coli* criadoras de ITU não complicadas, mas outros uropatogenios, como *Proteus* e *Klebsiella*, são resistentes. Além disso, recentemente, tem sido demonstrado ser tão eficaz num tratamento de 3 dias como sulfametoxazol-trimetoprim em 5 dias. Portanto, deve ser considerada como uma alternativa à fluoroquinolona quando o sulfametoxazol-trimetoprim não é eficaz. No entanto, há alguma preocupação quanto à segurança da nitrofurantóina devido às síndromes pulmonares agudos ou crónicos, mas raramente ocorrem num regime terapêutico de curta duração no tratamento de ITU não complicadas. Contudo, em alguns países o uso de nitrofurantóina é limitado. Na Alemanha, por exemplo, só pode ser prescrita se não houver outro fármaco disponível que seja efectivo ou tolerável (Naber *et al*, 2011).



**Figura 12 – Nitrofurantóina**

<http://www.monografias.com/trabajos85/agentes-antibacterianos/agentes-antibacterianos3.shtml>

### 6.6. Fosfomicina

A fosfomicina é um análogo do fosfoenolpiruvato que inibe irreversivelmente a enol-piruvatotransferase (*MurA*), o que previne a formação do ácido N-acetilmuramico, um elemento essencial para a síntese do peptidoglicano (Moura *et al*, 2009).

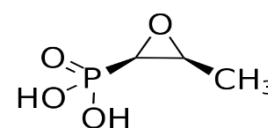


Figura 13 – Fosfomicina  
<http://en.wikipedia.org/wiki/Fosfomicin>

A resistência à fosfomicina já foi descrita como ocorrendo por três mecanismos diferentes: impermeabilidade devendo-se a mutações cromossomais que afectam os mecanismos de transporte da glucose-6-fosfato ou o glicerol-3-fosfato, resistência plasmídica por produção de enzima que inactiva a fosfomicina e modificação do alvo *MurA*. A fosfomicina chega ao citoplasma bacteriano através de dois sistemas possíveis de transporte activo de nutrientes. A entrada principal dá-se por transporte através do transportador parcialmente constitutivo de glicerol-3-fosfato (GlpT), tendo sido demonstrado pela descoberta que mutantes GlpT são resistentes a este antibiótico e, por outro lado, mutantes que produzem constitutivamente este transportador são hipersusceptíveis. Um transporte alternativo ocorre através do sistema de uptake de hexoses fosfato (UhpT), que é induzido na presença de glucose-6-fosfato (Kahan *et al* 1974, Suarez *et al* 1991).

O primeiro determinante de resistência à fosfomicina contido em plasmídeos (*Fo'*) foi descrito apenas em 1980 por Mendoza *et al*. No entanto, o mecanismo de acção deste determinante só foi identificado em 1988 por Arca *et al*, tendo sido verificada a reacção da fosfomicina com o tripéptido glutathiona, inactivando-a por abertura do anel epóxido através da ligação ao aminoácido cisteína contido na glutathiona (Figura 14), postulando-se que um gene codificante para uma glutathiona-S-transferase seria o determinante plasmídico de resistência *Fo'* (Arca *et al*, 1988). Este facto era suportado pela existência de células com o plasmídeo contendo *Fo'*, mas incapazes de sintetizar glutathiona que apresentavam susceptibilidade ao antibiótico. Esta enzima foi mais tarde denominada FosA.

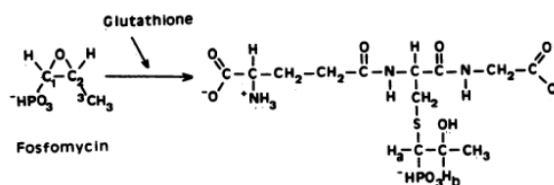


Figura 14 – Representação da reacção da fosfomicina com a glutathiona. Adaptado de Arca P, *et al* 1988

Os mecanismos de acção da fosfomicina, aliados ao facto de a maioria da resistência

surgir por mutações cromossomais diminui a resistência cruzada com antibióticos de outras classes.

Apresenta uma eficácia clínica e bacteriológica e uma boa tolerância numa dose única de 3g em comparação com outros fármacos. Portanto pode ser recomendado como fármaco de

escolha em países onde está disponível para a terapia empírica de ITU não complicadas (Naber *et al*, 2011). Em Portugal, a resistência à fosfomicina em bactérias uropatogénicas da comunidade têm-se mantido diminuída (Narciso *et al*, 2011), o que torna este antibiótico uma opção no tratamento empírico de infecções urinárias na comunidade. O facto de este antibiótico necessitar apenas de uma dose única tem várias vantagens, nomeadamente uma adesão superior do doente à antibioterapia, menos alterações na flora do tracto gastrointestinal e menos efeitos secundários (Naber *et al*, 2011).

## CONCLUSÃO

As infecções do tracto urinário são um problema de maior importância pela sua prevalência e, sobretudo, quando as consequências são debilitantes e/ou crónicas. Pensava-se ser uma doença exclusivamente extracelular, mas actualmente reconhece-se que as infecções causadas pela *E. coli* uropatogénica são eventos patogénicos complexos com distintas fases de infecção (aguda e crónica, cada uma com componentes intra e extracelular). Apesar de haver este conhecimento, são ainda muitos os detalhes que estão por conhecer. Observações que indicam a existência de reservatórios intracelulares de UPEC que não são afectados por muitos antibióticos usados no tratamento de ITU, torna essencial o desenvolvimento e/ou o uso de fármacos que penetrem melhor nos tecidos de forma a tratar e prevenir as ITU recorrentes.

O aumento das resistências aos antibióticos é um problema clínico sério, tornando ainda mais importante ter uma completa compreensão da patogénese da UPEC. Conhecendo melhor os factores de virulência que contribuem para o estabelecimento e/ou persistência da UPEC no tracto urinário torna-se possível desenvolver tratamentos farmacológicos mais eficazes para o tratamento e profilaxia de ITU. Por outro lado, identificar e caracterizar os receptores e outros factores do hospedeiro que facilitam a aderência e invasão da UPEC nas suas células poderá explicar a maior susceptibilidade de alguns indivíduos, gerando alvos adicionais para uma intervenção terapêutica.

Muitos são os estudos epidemiológicos que mostram um aumento das resistências para muitos antibióticos recomendados como primeira-linha no tratamento empírico de ITU não complicadas. Contudo, para a maioria dos países os níveis de resistência da *E. coli* para a fosfomicina, mecillina e nitrofurantoína continuam baixos. Portanto, estes fármacos podem

ser considerados como primeira-linha no tratamento de cistites não complicadas. Por outro lado, na generalidade dos países a resistência da *E. coli* para o trimetoprim já excedeu os 20% e também estão a aumentar a resistências às fluoroquinolonas. Desta forma, o uso destes agentes como fármacos de primeira-linha fica comprometido, sendo necessário optar por outros agentes terapêuticos.

## **BIBLIOGRAFIA**

Alteri, Christopher J.; Mobley, Harry L.T. (2012). *Escherichia coli Physiology and Metabolism Dictates Adaptation to Diverse Host Microenvironments*. *Curr Opin Microbiol*; 15(1): 3–9.

Arca, P et al (1988). *Formation of an adduct between fosfomicin and glutathione: a new mechanism of antibiotic resistance in bacteria*. *Antimicrob Agents Chemother* 32: 1552-1556.

Cattior, V. et al. (2009). *Plasmid-mediated quinolone resistance in Gram-negative bacterial species: na update*. *Current Medicinal Chemistry* 16 (8), pp. 1028-46.

Céspedes, J. (2008). *Implicación de diversos mecanismos de resistência a quinolonas en bacilos Gram-negativos: diseño de una nueva fluoroquinolonas*. Barcelona, Universidade de Barcelona – Facultad de Medicina (Tesis Doctoral).

Chapman, J. et al. (1988). *Routes of quinolone permeation in Escherichia coli*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 32(4), pp. 438-42.

Colgan, Richard and Williams, Mozela (2011). *Diagnosis and Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis*. University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland; *Am Fam Physician*;84(7):771-776.

Dhokal, B. K.; Kulesus, R. R.; Mulvey, M. A. (2008). *Mechanisms and consequences of bladder cell invasion by uropathogenic Escherichia coli*. *Eur J Clin Invest*; 38 (S2): 2–11

Ejrnæs, Karen (2010). *Bacterial Characteristics of Importance for Recurrent Urinary Tract Infections Caused by Escherichia coli*. *Dan Med Bull*;58(4); B4187

Gupta, Kalpana et al (2010); *International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases*. *Clinical Infectious Diseases* 2011;52(5):e103–e120

Hannan, Thomas J. et al (2012); *Host-Pathogen checkpoints and Population Bottlenecks in Persistent and Intracellular Uropathogenic E. coli Bladder Infection*; *EMSMicrobiol*; 36(3): 616–648.

Harbottle, H. et al (2006). *Genetics of antimicrobial resistance*. *Anim Biotechnol* 17:111&124.

Honore, N.; Nicolas, M.H.; Cole, S.T. (1986). *Inducible cephalosporinase production in clinical isolates of Enterobacter cloacae is controlled by a regulatory gene that has been deleted from Escherichia coli*. *EMBO J* 5:3709&3714.

Jorgensen, Ine; Seed, Patrick C. (2012). *How to Make It in the Urinary Tract: A Tutorial by Escherichia coli*. *PLoS Pathog* 8(10): e1002907.

Kahan FM, Kahan JS, Cassidy PJ, Kropp H (1974). *The mechanism of action of fosfomycin (phosphonomycin)*. *Ann N Y Acad Sci* 235: 364-386

Livermore, D.M. (2003). *Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact*. *Clin Infect Dis* 36:S11-S23

Moura, A et al (2009). *Antibiotherapy and pathogenesis of uncomplicated UTI: difficult relationships*. *Journal of Applied Microbiology*; 106; 1779–1791

Murray P., Rosenthal, K. e Pealler, M. (2005). *Medical Microbiology*. Fifth edition. Elsevier Mosby, USA.

Naber, Kurt G.; Wullt, Björn; Wagenlehner, Florian M.E. (2011). *Antibiotic treatment of uncomplicated urinary tract infection in premenopausal women*. *International Journal of Antimicrobial Agents* 38S, 21–35.

Narciso A, Fonseca F, Cerqueira SA, Duarte A (2011). *Susceptibilidade aos antibióticos de bactérias responsáveis por cistites não complicadas: estudo comparativo dos isolados de 2008 e 2010*. *Acta Urol* 28: 16-21.

Nikaido, H. (2009). *Multidrug Resistance in Bacteria*. *Annual Review of Biochemistry* 78:8-28.

Pato M. (1989). *Susceptibilidade aos antibióticos*. bioMérieux Portuguesa, Portugal.

Suarez, JE; Mendoza, MC (1991). *Plasmid-encoded fosfomycin resistance*. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 791-795.

Wiles, Travis J.; Kulesus, Richard R.; Mulvey, Matthew A. (2008). *Origins and Virulence Mechanisms of Uropathogenic Escherichia coli*. *Exp Mol Pathol*; 85(1): 11–19

Wu, Xue-Ru et al (2009). *Uroplakins in Urothelial Biology, Function and Disease*. *Kidney Int* ; 75(11): 1153–1165

Yamamoto, Shingo; Higuchi, Yoshihide; Nojima, Michio (2010). *Current therapy of acute uncomplicated cystitis*. *International Journal of Urology*; 17, 450–456