

Mariana Jorge Ribeiro

Infeções do Trato Urinário: Principais Etiologias e Terapêuticas

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,
orientada pela Professora Doutora Olga Maria Antunes Rodrigues Carvalho Cardoso e apresentada
à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Mariana Jorge Ribeiro, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2009027478, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

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 exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 11 de Julho de 2014.

(Mariana Jorge Ribeiro)

AGRADECIMENTOS

Aos meus Pais, pois sem eles nada disto seria possível. Por estarem sempre ao meu lado e pelo apoio incondicional em todos os momentos. Obrigada pelo carinho, paciência e incentivo.

À minha irmã, que mesmo estando longe conseguiu sempre fazer-se sentir presente em todos os momentos da minha vida e que com as suas palavras sempre me ajudou a encontrar o caminho.

Ao Ricardo, pelo amor, amizade e motivação constante. Obrigada pela paciência nos meus piores dias e pela tolerância nas minhas ausências.

Às minha amigas, as melhores que podia ter, pelo que representam para mim e por terem estado sempre presentes no melhor e no pior nestes 5 anos.

A todos os professores da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, em especial à Professora Doutora Olga Cardoso por me ter orientado na elaboração da monografia e pela disponibilidade prestada.

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS.....	2
ÍNDICE DE TABELAS	2
LISTA DE ACRÓNIMOS.....	3
RESUMO.....	4
ABSTRACT	5
INTRODUÇÃO.....	6
1. INFEÇÃO DO TRATO URINÁRIO	6
2. ETIOLOGIA	8
2.1 <i>ESCHERICHIA COLI</i>	9
2.1.1 Filogenia em populações bacterianas de <i>E. coli</i>	10
2.1.2 <i>E. coli</i> uropatogénica.....	10
2.2 OUTROS AGENTES ETIOLÓGICOS.....	11
3. TERAPÊUTICA NA COMUNIDADE	12
4. RESISTÊNCIA BACTERIANA.....	15
4.1 BASES GENÉTICAS DA RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS.....	15
4.2 MECANISMOS DE RESISTÊNCIA.....	17
4.2.1 Alteração da permeabilidade	17
4.2.2 Alteração do local de ação.....	18
4.2.3 Bombas de Efluxo.....	18
4.2.4 Mecanismo enzimático	18
4.3 RESISTÊNCIA BACTERIANA: A REALIDADE PORTUGUESA	20
CONCLUSÃO	25
BIBLIOGRAFIA	26

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Estirpes de *E. coli* e os seus grupos filogenéticos.

Figura 2 - Representação da transferência horizontal de genes.

Figura 3 - Antibióticos afetados pelos diversos mecanismos de resistência das bactérias.

Figura 4 - Proporção de resistência de *E. coli* às fluoroquinolonas em 2012.

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Principais grupos de antibióticos usados nas ITU.

Tabela 2 - Percentagem de isolados de *E. coli* sensíveis aos diferentes antibióticos procedentes de um estudo Português e de um estudo Europeu que incluía doentes portugueses.

LISTA DE ACRÓNIMOS

AMP – Ampicilina

AMX – Amoxicilina

AMC – Amoxicilina - Ácido Clavulânico

CIP – Ciprofloxacina

CXM – Cefuroxima

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

EARSS – *The European Antimicrobial Resistance Surveillance System*

ExPEC – *E. coli* patogénica extraintestinal

ESBL – β -lactamase de espectro alargado

ITU – Infecção do Trato Urinário

LEV – Levofloxacina

NOR – Norfloxacina

OMS – Organização Mundial de Saúde

PABA – Ácido para-aminobenzóico

PAI – Ilha de patogenicidade

TMP – Trimetoprim

SMZ – Sulfametoxazol

TMP-SMX – Trimetoprim-Sulfametoxazol

UPEC – *E. coli* uropatogénica

RESUMO

A infecção do trato urinário (ITU) é considerada a segunda infecção mais frequente entre as infecções adquiridas na comunidade. A etiologia das ITU tem-se mantido constante ao longo do tempo, sendo o seu tratamento, em muitos casos, realizado empiricamente.

No entanto, as bactérias apresentam atualmente algumas alterações no que respeita às resistências aos antimicrobianos. Deste modo, é imprescindível conhecer o seu perfil de resistência de modo a tornar a terapêutica empírica mais rápida e eficaz sem, no entanto, contribuir para aparecimento de novas estirpes resistentes.

Foram realizados diversos estudos a nível europeu e a nível nacional para estudar a sensibilidade das bactérias aos antibióticos mais utilizados no tratamento da ITU. De acordo com os resultados obtidos, os microrganismos mais isolados foram *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus mirabilis*. A resistência mais significativa nas estirpes de *E. coli* verificou-se relativamente à Ampicilina (AMP), ao Sulfametoxazol-Trimetoprim (SMZ-TMP) e ao grupo das quinolonas, o que leva a sugerir que estes antimicrobianos não são uma boa escolha para uma terapêutica empírica.

A eleição dos antimicrobianos para o tratamento das ITU deve basear-se, sempre que possível, nos resultados dos testes de suscetibilidade aos antimicrobianos.

Palavras-chave: Infecção do trato urinário; resistência bacteriana; *Escherichia coli*

ABSTRACT

Urinary tract infection (UTI) is considered the second most common infection in community-acquired infections. The main microorganisms involved in ITU have remained relatively constant over time, and their treatment, in many cases, have been done empirically. However, antibiotic resistance among uropathogens causing UTI is increasing worldwide. Thus, it is essential to have knowledge of the resistance profile in order to make faster and more effective empirical therapy, minimizing the emergence of new resistant strains.

European and national studies have been performed to study the profile of susceptibility to antibiotics used for treatment of UTI. According to the results, the most isolated microorganisms were *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Proteus mirabilis*. Concerning to antimicrobial susceptibility, *E. coli* presented a high resistance to ampicillin (AMP), Sulfamethoxazole-Trimethoprim (SMZ-TMP) and quinolones, suggesting that these antimicrobials are not a good choice for empirical therapy.

The election of antimicrobials for treatment of UTI should be based wherever possible in the results of antimicrobial susceptibility testing.

Keywords: Urinary Tract Infection; antibiotic resistance; *Escherichia coli*

INTRODUÇÃO

As infecções do trato urinário (ITU) são as infecções bacterianas, depois das infecções respiratórias, mais frequentes na comunidade. A ITU caracteriza-se pela invasão e multiplicação bacteriana em qualquer segmento do aparelho urinário, ocasionando uma bacteriúria sintomática ou assintomática. Estas infecções são mais prevalentes no sexo feminino, por razões anatómicas, mas também afetam o sexo masculino (COSTA *et al*, 2009).

A ITU pode ser classificada quanto à sua localização em ITU baixa (por exemplo, a cistite) e ITU alta (por exemplo, a pielonefrite), e em ITU não complicada e ITU complicada. A ITU é complicada quando estão presentes alterações estruturais ou funcionais do trato urinário ou quando se desenvolve em ambiente hospitalar. Na ITU não complicada *Escherichia coli* é a bactéria responsável pela maioria das infecções, embora possam ser causadas por outras bactérias, essencialmente de Gram-negativo, da família *Enterobacteriaceae* (COSTA *et al*, 2009).

O aparecimento de resistência bacteriana aos antimicrobianos é um importante problema de saúde pública que ameaça a eficácia da terapêutica utilizada para as doenças infecciosas de etiologia bacteriana. Uma das principais causas deste problema é o uso abusivo e inadequado de antimicrobianos, com particular relevância no caso das ITU, em que o tratamento é muitas vezes empírico, com base na experiência adquirida acerca das infecções urinárias (RODRIGUES & BARROSO, 2011).

Na Europa, o sistema de monitorização da evolução das resistências bacterianas, *The European Antimicrobial Resistance Surveillance System* (EARSS), existe desde 1998 e integra atualmente um conjunto de 32 países (entre os quais Portugal). Disponibiliza em tempo real dados sobre a suscetibilidade de sete bactérias no continente europeu, permitindo assim a análise dos padrões de resistência bacteriana ao longo do tempo, entre diferentes regiões e países (DIAS & MONTEIRO, 2010).

1. INFEÇÃO DO TRATO URINÁRIO

O trato urinário humano é estéril, até à parte terminal da uretra, onde existe alguma microflora. A ITU é definida como a colonização e multiplicação de microrganismos no trato urinário (RODRIGUES & BARROSO, 2011).

As infecções do trato urinário distinguem-se em dois grandes grupos: o grupo das ITU superiores e o grupo das ITU inferiores. A distinção entre ambos prende-se com razões de ordem fisiopatológica, bem como em termos de diagnóstico e terapêutica. As ITU superiores incluem infecções dos ureteres e pielonefrites. As ITU inferiores abrangem

cistites, uretrites e prostatites que são, respetivamente, infeções da bexiga, uretra e próstata (RODRIGUES & BARROSO, 2011). A maioria das ITU são causadas por bactérias da flora intestinal que invadem e colonizam a zona urogenital, através da via ascendente. A partir desta localização ascende um pequeno número de bactérias até à bexiga e, em situações mais graves, ao parênquima renal. Em circunstâncias normais, estas bactérias são eliminadas pelo fluxo e pelas propriedades antibacterianas da urina. Se as bactérias não forem eliminadas, iniciar-se-á uma colonização (adesão do microrganismo ao urotélio, reprodução e eliminação pela urina) ou uma infeção (implica lesão do epitélio), dependendo do equilíbrio entre a virulência da bactéria, a densidade do inóculo, os mecanismos de defesa locais e a presença ou não de alterações anatómicas ou funcionais do trato urinário. Se não se produzir nenhuma lesão inflamatória da mucosa, tratar-se-á de uma colonização assintomática, produzindo-se uma bacteriúria assintomática. Quando o microrganismo que aderiu ao epitélio causa danos tecidulares, que se traduzem no aparecimento de sintomatologia clínica inflamatória e dolorosa, gera-se uma infeção sintomática (ROLO *et al.*, 2008). Os principais sintomas que a ITU provoca são disúria, polaquiúria, ardor ao urinar, urgência miccional, urina com cheiro fétido, alterações na cor, dificuldade de iniciar a micção e eliminação de sangue na urina. Quando há presença de febre, calafrios, dor lombar e/ou suprapúbica é considerada evidência clínica de ITU superior (CAR, 2006).

A ITU através da via hematogénea é pouco frequente em indivíduos normais, no entanto, uma bactéria responsável por uma infeção primária noutra local do organismo pode contaminar o sangue e infetar secundariamente o aparelho urinário (COSTA *et al.*, 2009).

As mulheres apresentam uma prevalência maior, em relação aos homens, sobretudo devido a fatores anatómicos, como a maior proximidade da uretra feminina com o ânus e o facto de ser uma uretra muito mais curta do que a masculina (RODRIGUES & BARROSO, 2011).

As ITU podem ainda ser classificadas em infeções não complicadas e infeções complicadas. Infeções não complicadas ocorrem em indivíduos saudáveis, sem anomalias estruturais ou funcionais do trato urinário, envolvendo a maioria das vezes o trato urinário inferior (NARCISO *et al.*, 2011). A maioria destes doentes são do sexo feminino e as bactérias geralmente são sensíveis aos antimicrobianos e erradicadas por uma terapia antimicrobiana de baixo custo, apesar de nos últimos anos se ter verificado um aumento gradual da resistência bacteriana nas ITU não complicadas. O agente etiológico associado com maior frequência a ITU não complicadas é *E. coli*, responsável por cerca de 70 a 90% dos casos (NARCISO *et al.*, 2011).

Infeções complicadas estão relacionadas com anomalias estruturais ou funcionais do trato urinário. Estas anomalias compreendem características do próprio hospedeiro ou mecanismos externos tais como: obstrução (tumores, hipertrofia da próstata, anomalias congénitas), manipulação (cateter uretral, procedimentos urológicos), anomalias metabólicas, imunodepressão (transplante renal), e falha do tratamento, devido à resistência microbiana ao antibiótico, ou por toma inadequada (NARCISO *et al.*, 2011).

As ITU recorrentes ocorrem com frequência ≥ 3 /ano ou com frequência ≥ 2 episódios nos últimos 6 meses (BEEREPOOT *et al.*, 2012).

Consideram-se 2 tipos:

- ITU recidivante - ocorre nas primeiras 2 semanas após o final da antibioterapia, sendo o agente etiológico o mesmo da infeção inicial. Habitualmente é resultado de insuficiência do tratamento inicial (antibioterapia inadequada, resistência antibiótica, incumprimento da terapia prescrita) ou por alteração subjacente do aparelho urinário.
- Reinfecção - ocorre após 2 semanas do final do tratamento da ITU inicial, num doente que se encontrava curado, sendo o agente etiológico diferente da infeção anterior (na maioria das vezes pertence à flora do tubo digestivo ou da vagina).

De um modo geral, o agente etiológico das ITU recorrentes é *E. coli.*, todavia neste tipo de infeção o tratamento antibiótico deve ter por base o resultado da urocultura, devendo ser comprovada a cura com urocultura pós antibioterapia (BEEREPOOT *et al.*, 2012).

Estão descritos diversos fatores de risco para as ITU recorrentes:

- Genéticos – por exemplo a não produção de interleucina 8 pelo gene CXCR-1, que em processos inflamatórios é responsável pela migração de neutrófilos através das células uroepiteliais infetadas;
- Ambientais/Comportamentais, como a frequência de relações sexuais, uso de espermicidas, idade na primeira ITU (risco aumentado sobretudo se abaixo dos 15 anos de idade);
- Estruturais/ Funcionais, como o prolapso vesical e incontinência urinária (BEEREPOOT *et al.*, 2012).

2. ETIOLOGIA

A invasão do aparelho urinário saudável está condicionada a um grupo restrito de microrganismos e mais de 95% das infeções são causadas por uma única espécie (infeção monomicrobiana) (ROLO *et al.*, 2008).

A maioria das infecções bacterianas resulta de microrganismos de Gram-negativo provenientes do cólon, sendo quase sempre enterobactérias da flora intestinal que colonizam a zona urogenital. Uma minoria de infecções possui uma etiologia exógena e são produzidas por microrganismos ambientais introduzidos nas vias urinárias durante a sua manipulação (ROLO *et al.*, 2008).

O agente etiológico mais frequente nas ITU, complicadas ou não, é *E. coli*, responsável por aproximadamente 70 a 90% dos casos. Além de *E. coli*, outras bactérias de Gram-negativo são associadas a ITU, tais como: *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* e *Pseudomonas aeruginosa*. As bactérias de Gram-positivo mais encontradas em ITU são *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus epidermidis* e *Staphylococcus aureus* (NARCISO *et al.*, 2011; MARTINS *et al.*, 2010).

2.1 ESCHERICHIA COLI

Na mulher jovem sem fatores de risco, a ITU mais frequente é a cistite aguda, que é causada quase exclusivamente por *E. coli*. *E. coli* é um bacilo de Gram-negativo, pertencente à família *Enterobacteriaceae*, que se caracteriza por ser anaeróbia facultativa, oxidase negativa, não apresenta a enzima urease e tem flagelos peritríquios (KORB *et al.*, 2013).

A classificação serológica de *E. coli* é feita com base na sua composição antigénica: antígeno somático O, lipopolissacarídeo da parede celular, antígeno capsular K e antígeno flagelar, H (BIEN *et al.*, 2012).

E. coli habita o trato gastrointestinal dos seres humanos e de animais, desempenhando um papel protetor dos intestinos. Como uma bactéria comensal, *E. coli* permanece no lúmen intestinal sem causar dano e apenas em casos especiais causa alguma patologia (BIEN *et al.*, 2012). A patogenicidade pode dar-se pela aquisição de genes que codificam fatores de virulência e que propiciam a colonização e a ocorrência de diversos eventos que alteram a fisiologia do hospedeiro (SANTOS *et al.*, 2009).

Tendo em conta critérios genéticos e clínicos, as estirpes de *E. coli* podem ser classificadas em três grupos principais: estirpes comensais, estirpes patogénicas intestinais e estirpes patogénicas extra-intestinais (ExPEC) (PITOUT, 2012).

As ExPEC são divididas em dois tipos principais: *E. coli* que causa meningite neonatal e *E. coli* uropatogénica (UPEC) (BIEN *et al.*, 2012). As ExPEC têm a capacidade de colonizar o intestino sem causar doença, no entanto são capazes de se disseminar e colonizar outros locais no hospedeiro. São estirpes distintas das estirpes comensais e intestinais e causam infecções devido à aquisição de genes que codificam fatores de virulência, sendo a UPEC a responsável por produzir ITU (WILES *et al.*, 2008).

2.1.1 Filogenia em populações bacterianas de *E. coli*

As estirpes de *E. coli* podem ser caracterizadas de acordo com a divisão em grupos filogenéticos, sendo os principais A, B1, B2 e D. As estirpes urinárias estão associadas na sua grande maioria ao grupo B2 e, em menor escala, ao grupo D, como se pode ver na Figura 1, sendo que o grupo B2 contém as estirpes mais virulentas. As estirpes de *E. coli* comensais pertencem geralmente ao grupo A e B1 (WILES *et al.*, 2008).

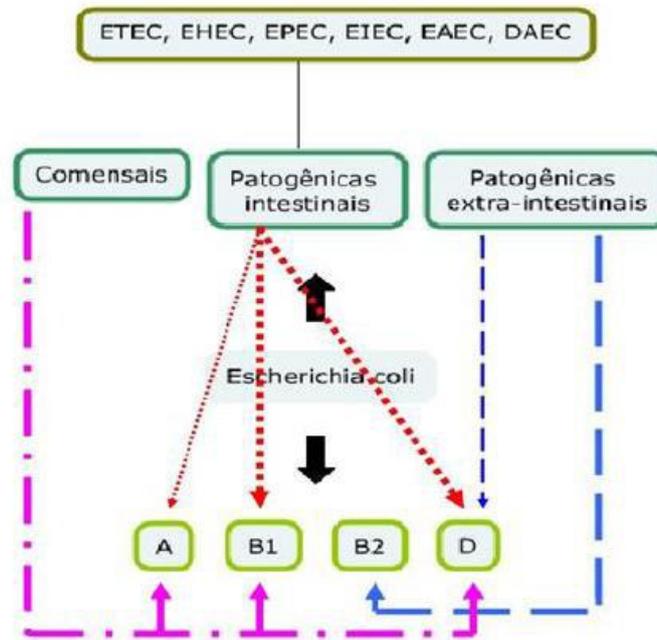


Figura 1: Estirpes de *E. coli* e os seus grupos filogenéticos. Fonte: FERREIRA (2010)

2.1.2 *E. coli* uropatogénica

A UPEC é a principal causa de ITU adquiridas na comunidade (WILES *et al.*, 2008). Tem-se verificado na comunidade a disseminação de estirpes de UPEC através de alimentos contaminados e de outros meios de consumo (MANGES & JOHNSON, 2012). A via sexual pode ser outra forma de transmissão de UPEC (WILES *et al.*, 2008).

Os genes de virulência estão localizados em elementos móveis como integroes, transposões, sequências de inserção, plasmídeos ou ilhas de patogenicidade (PAIs) localizadas no cromossoma bacteriano (GALMOR & FINLAY, 2006). No cromossoma, os fatores associados à virulência são, normalmente, codificados em PAIs. A sua aquisição provém da transferência horizontal de genes entre linhagens e mesmo entre espécies de bactérias. As PAIs consistem em extensos segmentos de DNA e contêm um conjunto de genes associados à virulência. A presença de PAIs é uma característica das estirpes de UPEC associadas a formas clinicamente graves de infeção (GALMOR & FINLAY, 2006).

Os fatores de virulência das UPEC podem ser divididos em dois grupos:

(i) fatores de virulência associados à superfície da célula bacteriana e (ii) fatores de virulência secretados no local de ação (BIEN *et al.*, 2012).

Do grupo dos fatores de virulência associados à superfície da célula bacteriana, fazem parte as estruturas que promovem a união da bactéria aos tecidos no trato urinário. Neste grupo estão a fímbria tipo I, associada às ITU baixas, fímbria P, associada às ITU altas (pielonefrite), fímbria S, as adesinas e o flagelo, que é responsável pela mobilidade da bactéria. As fímbrias e as adesinas possuem um papel muito importante na patogênese das ITU, contribuindo para a união das bactérias às células uroepiteliais, no início da infecção. Neste grupo também se incluem os antigénios capsulares do tipo K1, K5, K12 e os lipopolissacarídeos (LPS) (BIEN *et al.*, 2012; PITOUT, 2012).

No grupo dos fatores de virulência que são secretados no local de ação encontram-se as toxinas, que são úteis na colonização do tecido uroepitelial causando resposta inflamatória e o aparecimento de sintomas. Entre as toxinas temos a alfa-hemolisina (responsável pela lise dos glóbulos vermelhos e libertação de citocinas, estimulando a resposta inflamatória), o fator necrotizante citotóxico tipo I, a toxina secretora auto transportadora, o antigénio O, os sistemas de consumo de ferro (sideróforos) e fatores que aumentam a resistência no soro (BIEN *et al.*, 2012; PITOUT, 2012).

Tem-se verificado que a UPEC tem capacidade de formar biofilmes bacterianos, que são grupos de bactérias unidas à superfície do epitélio urinário, que desenvolvem um comportamento comunitário que lhes permite fugir à resposta imune do hospedeiro e à ação dos antibióticos (TIBA *et al.*, 2009). A recorrência de infeções tem sido atribuída a estirpes de *E. coli* como a NUI4 e UTI89 que utilizam biofilmes para escapar à fagocitose e permanecer num estado de latência até nova infecção, quando o sistema imunitário estiver debilitado (KORB *et al.*, 2013).

2.2 OUTROS AGENTES ETIOLÓGICOS

Para além de *E. coli*, outros agentes etiológicos estão associados a ITU, sendo os mais encontrados na comunidade *K. pneumoniae* e *P. mirabilis* (NARCISO *et al.*, 2011).

A *K. pneumoniae* pertence à família *Enterobacteriaceae* e é o segundo agente causador de ITU adquiridas na comunidade (6-12%). São bactérias de Gram-negativo, não móveis, e possuem uma cápsula proeminente constituída por polissacarídeos que lhes confere maior resistência, sendo um dos seus fatores de virulência mais importantes. A sua superfície celular normalmente expressa dois tipos de antigénios, o antigénio O (LPS da parede celular) e o antigénio K (polissacarídeo capsular), que contribuem para a sua patogenicidade, sendo que o serotipo K2 é o mais comum em isolados de doentes com ITU (MENDO *et al.*, 2008).

Outra das espécies mais associadas a ITU na comunidade é *P. mirabilis*, que é uma bactéria de Gram-negativo, móvel, também pertencente à família *Enterobacteriaceae*. Este microrganismo possui vários fatores de virulência, onde se inclui a aderência mediada por fímbrias, a quebra de IgG e IgA por enzimas proteolíticas, produção de hemolisina e *swarming* mediado por flagelos. São, habitualmente, bactérias urease positivas, pelo que transformam a ureia em amónia, tornando a urina alcalina. Esta característica está associada ao aparecimento de cálculos renais e à capacidade de causar pielonefrites (CHUNG, 2010).

S. saprophyticus é uma bactéria de Gram-positivo que pode ser encontrada na pele, na região periuretral e na mucosa genito-urinária. Está, muitas vezes, associada a ITU não complicadas em mulheres jovens, sendo que a sua sobrevivência no trato urinário está relacionada com uma hemaglutinina, ligada à parede celular, com funções de aderência, e a um sistema de transporte de iões que se adapta ao sistema iónico da urina (pH, osmolaridade), além de possuir também a enzima urease (RAZ *et al.*, 2005; NARCISO *et al.*, 2011).

3. TERAPÊUTICA NA COMUNIDADE

As ITU, mais concretamente, das vias urinárias não complicadas (cistites) são uma causa frequente de consulta nos cuidados de saúde primários.

Na prática clínica diária, a maioria das vezes, o doente inicia um antibiótico empírico, com base na experiência adquirida acerca das infeções urinárias (RODRIGUES & BARROSO, 2011).

Vários antimicrobianos têm sido utilizados para tratar este tipo de infeções, como se pode ver na Tabela I.

Tabela I: Principais grupos de antibióticos usados nas ITU.

Antibióticos inibidores da síntese da parede celular	Fosfomicina β-lactâmicos
Antibióticos inibidores da síntese proteica	Aminoglicosídeos Macrólidos
Antibióticos inibidores da síntese dos ácidos nucleicos	Quinolonas
Antibióticos anti-metabolitos	Sulfamidas Trimetoprim (TMP)
Nitrofuranos	Nitrofurantoína

Adaptado de CARAMONA *et al.*, 2010.

A seleção do antibiótico deverá basear-se na sua eficácia e segurança e ainda num custo aceitável; o antibiótico eficaz de menor espectro de atividade deveria ser sempre o fármaco de primeira escolha (ROLO *et al.*, 2008).

De um modo geral, os regimes de tratamento têm vindo a diminuir a sua duração, passando de regimes de 7 dias a 3 dias e a um dia. O que se pretende com a diminuição dos dias de tratamento é um melhor cumprimento da terapêutica, reduzir custos e diminuir a frequência das reações adversas. Porém, quando se avaliam as vantagens potenciais dos seus custos, deve considerar-se o gasto adicional que pode representar a falha do tratamento ou o surgimento de recorrências (ROLO *et al.*, 2008).

A Associação Europeia de Urologia recomenda a associação SMZ-TMP durante 3 dias como tratamento padrão nas ITU não complicadas. São antimicrobianos de primeira linha em terapia empírica mas apenas em zonas onde a resistência ao TMP é inferior a 10-20% (ROLO *et al.*, 2008).

As sulfonamidas constituem um grupo de antibióticos com ação bacteriostática. Interferem com a utilização do ácido p-aminobenzóico (PABA) na biossíntese do ácido tetrahydrofólico (forma reduzida do ácido fólico), um importante metabolito na síntese de purinas e pirimidinas, em bactérias suscetíveis. As sulfonamidas são análogos estruturais do PABA e inibem a enzima dihidropteroato sintase, que catalisa a formação de ácido dihidropteróico (um precursor do ácido tetrahydrofólico) a partir do PABA (OSÓRIO & MORGADO, 2011).

O TMP é um inibidor da dihidrofolato redutase. Desta forma a administração concomitante destes dois antibióticos leva a bloqueios sequenciais na síntese do ácido tetrahydrofólico. Somente microrganismos que sintetizam o seu próprio ácido fólico é que são inibidos por estes antibióticos. Por essa razão, as células animais não são afetadas pelas sulfonamidas, uma vez que não são capazes de o sintetizar (OSÓRIO & MORGADO, 2011).

Quando o TMP e o SMZ são usados em associação permitem obter um efeito sinérgico, minimizando o desenvolvimento de estirpes resistentes (ROLO *et al.*, 2008). A associação SMZ-TMP é ativa contra um largo espectro de bactérias de Gram-positivo e de Gram-negativo.

As quinolonas atuam inibindo a ação de duas enzimas: DNA girase e topoisomerase IV que participam na síntese do DNA bacteriano (NAVARRO *et al.*, 2010). Estes antibióticos exercem a sua função ao quebrarem as ligações da dupla hélice de DNA, inibindo a sua síntese e levando assim à lise bacteriana. No que diz respeito às fluoroquinolonas, ciprofloxacina (CIP), norfloxacina (NOR), levofloxacina (LEV) e ofloxacina, estas são equivalentes ao SMX-TMP num regime de tratamento de 3 dias, sendo que a LEV apresenta

um menor número de reações adversas que a ofloxacina. As fluoroquinolonas são mais caras e não se recomendam como tratamento empírico de primeira linha, exceto em zonas onde as taxas de uropatogénicos resistentes a TMP sejam superiores a 10-20%. Os antibióticos do grupo das quinolonas apresentam um espectro de atividade muito alargado, que abrange muitos microrganismos de Gram-negativo e de Gram-positivo (ROLO *et al.*, 2008).

Os antibióticos β -lactâmicos são agentes bactericidas, que inibem a fase parietal da síntese do peptidoglicano. Caracterizam-se por apresentar, na sua molécula, um anel β -lactâmico. Em função das características estruturais da cadeia lateral, os β -lactâmicos são classificados em penicilinas, cefalosporinas, monobactâmicos e carbapenemos (MARTIN *et al.*, 2002).

Todos os antibióticos β -lactâmicos partilham o mesmo mecanismo de ação, bloqueando a fase final da síntese do peptidoglicano que assegura a integridade da parede celular bacteriana. Os β -lactâmicos inibem, em maior ou menor grau, as enzimas transpeptidases, carboxipeptidases e, indiretamente, as transglicosidases que participam na formação, manutenção e regulação da matriz do peptidoglicano. Estas enzimas denominam-se por *Penicilin Binding Proteins* (PBPs) e localizam-se na superfície da membrana citoplasmática. A ligação do antibiótico β -lactâmico às PBPs impede a bactéria de completar a transpeptidação das ligações do peptidoglicano, interferindo assim com a síntese da parede celular (MARTIN *et al.*, 2002).

Os antibióticos do grupo dos β -lactâmicos apresentam um espectro de atividade que inclui bactérias de Gram-positivo e um número significativo de bactérias de Gram-negativo como várias estirpes de *E. coli*, *P. mirabilis*, *Salmonella spp.* e *Shigella spp.* Os β -lactâmicos podem ser utilizados em associação com inibidores das β -lactamases, como o ácido clavulânico, permitindo alargar o espectro de atividade dos antibióticos, uma vez que as lactamases produzidas por muitas estirpes de bactérias deixarão de inativar os antibióticos em causa (ROLO *et al.*, 2008).

As penicilinas foram os primeiros antibióticos β -lactâmicos a serem introduzidos na prática clínica e continuam a desempenhar um papel importante no tratamento de infeções bacterianas (NAVARRO *et al.*, 2010).

As cefalosporinas são química e farmacologicamente relacionadas com as penicilinas. A sua classificação em 4 classes baseia-se no seu espectro de atividade. As cefalosporinas de 1ª geração são ativas contra microrganismos de Gram-positivo, sendo a sua atividade moderada contra bactérias de Gram-negativo. Quando se avança nas diferentes classes, o espectro para os microrganismos de Gram-negativo amplia-se (as cefalosporinas de 4ª geração são as mais

ativas) mas perde-se alguma atividade contra microrganismos de Gram-positivo (Caramona *et al.*, 2011).

Os carbapenemos (imipenemo, meropenemo, ertapenemo e doripenemo) caracterizam-se por apresentarem maior espectro de atividade e maior estabilidade contra a hidrólise pelas β -lactamases (ROLO *et al.*, 2008).

Os monobactâmicos são β -lactâmicos monocíclicos. O aztreonamo é a única molécula comercializada deste grupo e tem atividade contra bacilos de Gram-negativo aeróbios (Ex: *P. aeruginosa*) (Caramona *et al.*, 2011).

Em geral, para a amoxicilina-ácido clavulânico (AMC) recomendam-se tratamentos de 5-7 dias em ITU não complicadas (ROLO *et al.*, 2008).

A fosfomicina é um antibiótico bactericida que atua na fase citoplasmática da síntese do peptidoglicano. Este antibiótico tem um amplo espectro antibacteriano sendo ativo contra bactérias de Gram-negativo e de Gram-positivo. A fosfomicina trometamol é um fármaco que embora se administre em dose única, proporciona níveis antibióticos durante três dias e as taxas de resistências de *E. coli* relativamente a este fármaco têm-se mantido muito baixas (ROLO *et al.*, 2008).

A nitrofurantoína (100 mg quatro vezes por dia) não se pode considerar um fármaco útil para o tratamento a curto prazo (até 3 dias) da cistite aguda não complicada, pois recomenda-se um tratamento de 5 a 7 dias. Apesar da utilização clínica da nitrofurantoína durante muitos anos, as taxas de resistência para *E. coli* e *S. saprophyticus* é ainda baixa na Europa. No entanto, este fármaco não é ativo contra *P. mirabilis* e *Klebsiella* spp. (GRABE *et al.*, 2008).

4. RESISTÊNCIA BACTERIANA

A emergência e disseminação da resistência antibacteriana foi considerada, pela Organização Mundial de Saúde (OMS), como um problema prioritário e, em Setembro de 2001, foi instituída uma medida global para a contenção de resistência bacteriana a antibióticos através da vigilância de suscetibilidade antimicrobiana (World Health Organization, 2011).

4.1 BASES GENÉTICAS DA RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS

No contexto da resistência aos antibióticos, os organismos podem apresentar resistência intrínseca ou resistência adquirida. A resistência intrínseca é naturalmente exibida por todos os exemplares de determinada espécie (DZIDIC *et al.*, 2008).

A resistência adquirida pode ocorrer através de dois grandes mecanismos: mutação espontânea num cromossoma, que ocorre naturalmente durante o crescimento, ou transferência horizontal de genes, isto é, por aquisição de genes de resistência anteriormente presentes noutros microrganismos (DZIDIC *et al.*, 2008).

A transferência horizontal de genes é um processo de aquisição de material genético entre bactérias da mesma espécie ou de espécies diferentes. Esta transferência de genes ocorre devido a elementos genéticos móveis, contribuindo para a evolução e adaptação bacteriana ao meio envolvente. Os elementos genéticos móveis são segmentos de DNA que podem mover-se de um local para outro dentro do genoma de uma mesma célula bacteriana, ou podem mover-se de uma célula para outra (DZIDIC *et al.*, 2008).

A transferência horizontal de genes pode ocorrer por três mecanismos: transformação, transdução ou conjugação, como se pode ver na Figura 2 (DZIDIC *et al.*, 2008).

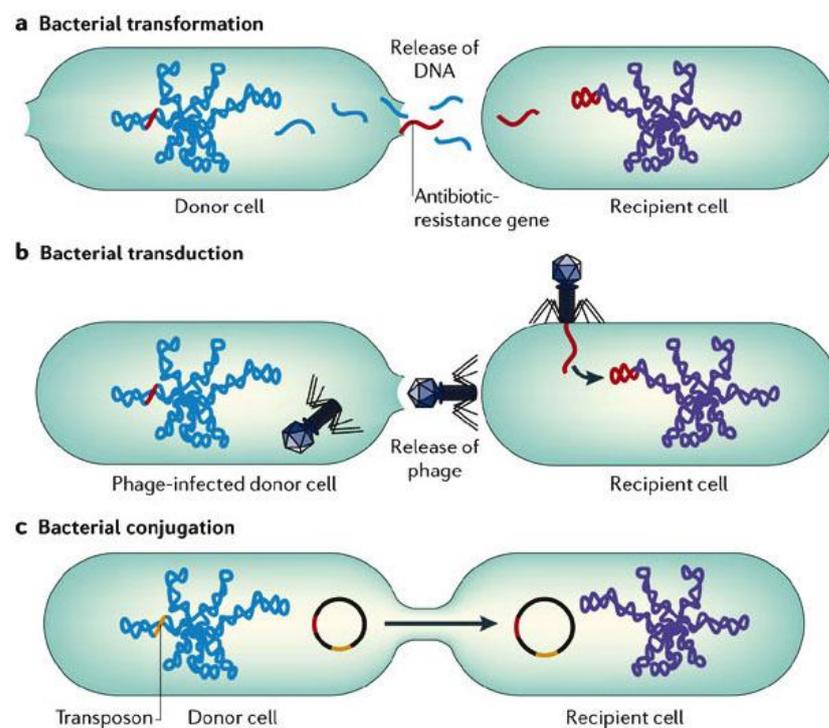


Figura 2 - Representação da transferência horizontal de genes. Fonte: FURUYA & LOWY (2006)

Na transformação, a bactéria capta fragmentos de DNA do meio envolvente, os quais são incorporados no genoma bacteriano. As bactérias podem incorporar não só fragmentos de DNA cromossômicos, mas também plasmídeos (KELLY *et al.*, 2009).

A transdução é mediada por bacteriófagos que permitem a transferência de material genético entre bactérias, e por isso contribuem para a disseminação de determinantes de virulência e para a evolução de bactérias patogênicas. A célula bacteriana é usada para a

multiplicação de partículas virais e, no final do processo, ocorre a lise da célula bacteriana com liberação de novas partículas (KELLY *et al.*, 2009).

A conjugação é um mecanismo muito importante na transferência de genes de resistência aos antibióticos. Consiste na transferência de DNA (plasmídico e/ou cromossômico) de uma célula dadora para uma célula recetora através da formação de *pillus* sexuais que permitem a ligação entre as duas células (KELLY *et al.*, 2009).

4.2 MECANISMOS DE RESISTÊNCIA

Existem quatro grandes mecanismos de resistência adquirida aos antibióticos: a alteração da permeabilidade, a alteração do local de ação, a bomba de efluxo e o mecanismo enzimático que altera a estrutura química do antibiótico. Estes mecanismos e os antibióticos afetados pelos mesmos estão representados na Figura 3.

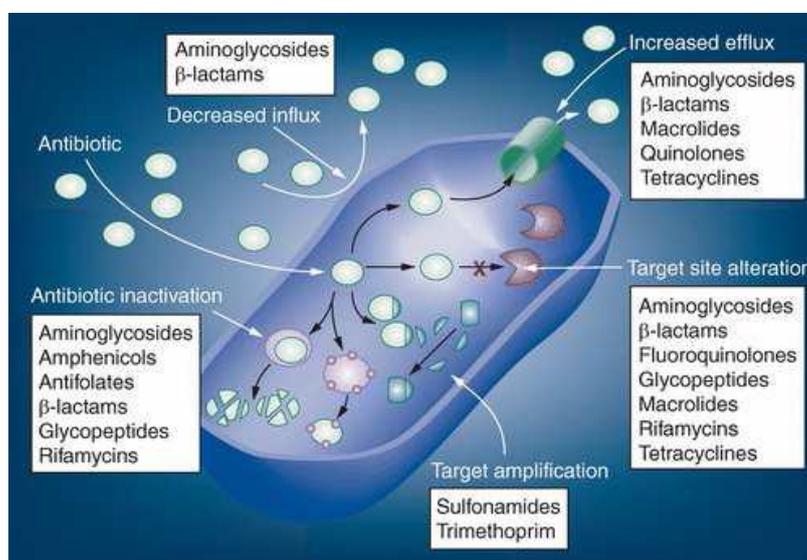


Figura 3 - Antibióticos afetados pelos diversos mecanismos de resistência das bactérias.
Fonte: SCHMIEDER & EDWARDS (2012)

4.2.1 Alteração da permeabilidade

A permeabilidade da membrana externa é essencial para que o antibiótico tenha o efeito desejado, quer seja bactericida quer bacteriostático. A parede celular das bactérias de Gram-negativo difere da parede celular das bactérias de Gram-positivo devido à presença de uma membrana externa que tem um papel importante como barreira permeável. O fluxo de moléculas para o interior da célula é assegurado por um complexo de proteínas transmembranares ou porinas, que formam canais hidrofílicos e que permitem a difusão de solutos de acordo com o seu peso molecular, dimensão e estrutura (DZIDIC *et al.*, 2008).

Antibióticos como os β -lactâmicos, cloranfenicol e fluoroquinolonas atravessam a membrana externa das bactérias de Gram-negativo através de porinas. A modificação da

permeabilidade do antibiótico pode dever-se a alterações estruturais, do número, da seletividade ou do tamanho das porinas. Qualquer diminuição na função ou quantidade de porinas levará à resistência da bactéria ao antibiótico, baixando o nível de antibiótico no interior da bactéria (DECLOUR, 2009).

4.2.2 Alteração do local de ação

A alteração do local de ação dos antibióticos constitui outra forma de resistência igualmente importante, uma vez que facilmente podem ocorrer mutações no local alvo, de forma a impedir que o respectivo antibiótico se ligue e exerça a sua ação (FLUIT *et al.* 2001).

Um dos mecanismos de resistência aos antibióticos β -lactâmicos provém de mutações nas PBPs que levam à diminuição da afinidade da ligação do antibiótico ao local de ação (FLUIT *et al.* 2001).

Nas bactérias de Gram-negativo a DNA girase é o principal alvo de todas as quinolonas. Esta enzima é constituída por 2 pares de 2 subunidades GyrA e GyrB. Na sequência de mutações cromossómicas nos genes *gyrA* e *gyrB*, que codificam a enzima DNA girase, a afinidade para este alvo é alterada, o que resulta na redução da suscetibilidade às quinolonas (FLUIT *et al.* 2001).

4.2.3 Bombas de Efluxo

As bombas de efluxo transportam ativamente os antibióticos do meio intracelular para o meio extracelular, mantendo a concentração de antibiótico intracelular baixa (DZIDIC *et al.*, 2008).

Nas bactérias de Gram-negativo, o sistema de efluxo é normalmente constituído por três componentes: uma proteína situada na membrana citoplasmática, constituída por uma bomba dependente de energia, uma proteína formadora de poro, que funciona como uma porta de saída através da membrana externa, e uma proteína de fusão que liga fisicamente os outros dois componentes (DZIDIC *et al.*, 2008).

Na *E. coli* a bomba de efluxo AcrAB-TolC é a principal responsável pelo efluxo de fluoroquinolonas. O mecanismo de resistência está relacionado com a mutação no gene *acrR* que aumenta a atividade da bomba de efluxo (DZIDIC *et al.*, 2008).

4.2.4 Mecanismo enzimático

Atualmente, a maioria das espécies bacterianas desenvolvem ou adquirem enzimas capazes de inativar ou degradar a maioria das classes de antibióticos, sendo este considerado um dos principais mecanismos de resistência. As alterações na estrutura química destes compostos ocorrem por hidrólise, transferência de grupos químicos e mecanismos de

oxidação-redução. Estes determinantes de resistência normalmente surgem associados a elementos genéticos móveis, o que tem contribuído para uma elevada disseminação destes genes e para um aumento da multirresistência (FLUIT *et al.* 2001).

Um exemplo bastante estudado deste mecanismo de resistência são as amidases hidrolíticas, isto é, as β -lactamases, que quebram o anel β -lactâmico dos antibióticos β -lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenemos e monobactâmicos). A grande maioria dos genes que codificam para enzimas β -lactamases podem estar localizados no cromossoma ou ser mediados por plasmídeos, com potencial para se moverem entre bactérias (FLUIT *et al.* 2001).

Muitas bactérias de Gram-negativo e de Gram-positivo produzem diversas enzimas, entre as quais vários tipos de β -lactamases. As β -lactamases de espectro alargado (ESBLs) medeiam a resistência a todas as penicilinas, cefalosporinas e aztreonam, mas não aos carbapenemos, e são inibidas por compostos como o ácido clavulânico, o sulbactam e o tazobactam (FLUIT *et al.* 2001).

As ESBLs, na sua maioria, têm origem em mutações pontuais ocorridas no centro ativo das β -lactamases TEM (TEM-1 e TEM-2) e SHV (SHV 1), que resultaram na substituição de aminoácidos, aumentando a resistência bacteriana aos antibióticos normalmente usados (DHILLON & CLARK, 2012). Nas bactérias de Gram-negativo, a TEM-1, que confere resistência às penicilinas e às cefalosporinas de primeira geração, é a β -lactamase mais encontrada, sendo responsável por mais de 90% da resistência em estirpes de *E. coli*. O fato de a TEM-1 e outros derivados serem mediados por plasmídeos e transposões facilita a disseminação para outras espécies de bactérias. A SHV é a β -lactamase mais isolada em estirpes de *K. pneumoniae* e é responsável, nestas espécies, por mais de 20% das resistências à AMP mediadas por plasmídeos (BRADFORD, 2001).

Outro tipo de ESBL com relevância clínica é a CTX-M, que é particularmente frequente em estirpes de UPEC. Os investigadores acreditam que os genes que codificam a enzima são conjugados em plasmídeos com capacidade de se mover entre as diferentes populações bacterianas (DHILLON & CLARK, 2012).

É difícil estimar a proporção de microrganismos produtores de ESBLs a nível mundial. O Estudo de Monitorização das Tendências da Resistência Antimicrobiana (SMART) tem monitorizado, desde 2009, os padrões de suscetibilidade clínica *in vitro* de bacilos de Gram-negativos aos agentes antimicrobianos, a nível mundial, em ITU. Neste estudo foram analisados a evolução da resistência aos antimicrobianos, com um foco particular na resistência aos carbapenemos, e a taxa de ESBLs. Este é um estudo de extrema importância, pois fornece informações relevantes que ajudam os especialistas na compreensão da

propagação de mecanismos de resistência e no seu controlo, visto que infeções causadas por bactérias produtoras de ESBLs estão associadas a um aumento da morbilidade, da mortalidade e dos gastos em saúde pública (MORRISSEY *et al.*, 2013).

4.3 RESISTÊNCIA BACTERIANA: A REALIDADE PORTUGUESA

Na última década a resistência de *E. coli* aos antimicrobianos tem aumentado, com particular destaque para a resistência às fluoroquinolonas, sendo este aumento mais evidente nos países do Sul da Europa, como se pode ver na Figura 4. Nos países nórdicos tem-se assistido a um aumento crescente da resistência de *E. coli* ao SMZ e AMP. Em todos os países europeus, *E. coli* é o agente etiológico mais frequente em ITU (HASLUND *et al.* 2013).

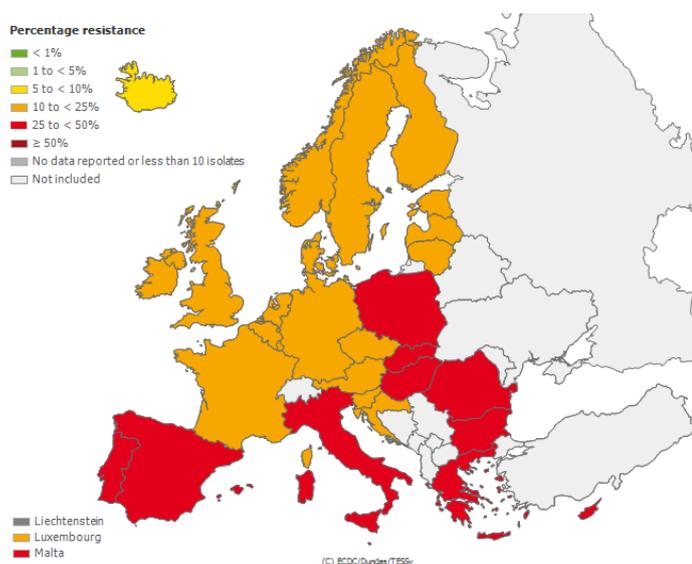


Figura 4 - Proporção de resistência de *E. coli* às fluoroquinolonas em 2012. Fonte: ECDC (2012)

Os valores mais elevados de resistência bacteriana parecem surgir nos países que consomem mais antibióticos. Além disso, parece existir uma utilização crescente de antibióticos mais recentes (ativos contra um espectro mais alargado de microrganismos). Portugal vem desde há anos cotado no *ranking* europeu como um dos primeiros países no consumo de antibióticos, particularmente de antibióticos de amplo espectro (ECDC, 2012).

HASLUND (2013) verificou que as taxas de resistência aos antibióticos diferem consideravelmente entre os países da Europa. Nos seis países que participaram no estudo, *E. coli* apresenta elevada resistência ao SMZ e TMP, e baixa resistência à nitrofurantoína e fosfomicina. A taxa de resistência às fluoroquinolonas varia consideravelmente entre os países europeus, sendo a Escócia o país com menor taxa (1%) e Espanha o país que apresenta maior resistência (24%) (HASLUND *et al.* 2013).

Os investigadores verificaram que a resistência antimicrobiana ao SMZ está relacionada com resistência simultânea a outros antibióticos devendo, portanto, excluir-se este antibiótico no tratamento empírico das ITU (HASLUND *et al.* 2013).

Na Tabela 2 estão apresentados os dados relativos à sensibilidade antibiótica de um estudo realizado em Portugal, com uroculturas de doentes com ITU extra-hospitalar procedentes de várias regiões do país (ano 2008), e de um estudo europeu em mulheres com ITU não complicada (2003), relativamente à espécie bacteriana isolada com maior frequência, *E. coli* (ROLO *et al.*, 2008).

Tabela 2: Percentagem de isolados de *E. coli* sensíveis aos antibióticos, procedentes de um estudo Português e de um estudo Europeu que incluía doentes portugueses.

Antibiótico	Estudo Português (2008)	Estudo Europeu (2003)	
	(n=340)	Global (n=2478)	Portugal (n=86)
AMP / AMX	62,1	70,2	54,7
AMC	94,7	96,6	90,7
CFX	95,9	-	-
CIP / NOR	91,2	97,7	94,2
Fosfomicina trometamol	99,1	99,3	100
Nitrofurantoína	96,8	98,8	94,2
SMZ-TMP	73,5	85,9	73,3

Adaptado de ROLO *et al.*, 2008.

De acordo com o estudo realizado em Portugal em 2008, quase todos os isolados de *E. coli* foram sensíveis à fosfomicina trometamol. Observaram-se baixos níveis de sensibilidade de *E. coli* ao SMZ-TMP (73,5%) e sobretudo à AMX (62,1%) (ROLO *et al.*, 2008).

É notória a diferença na sensibilidade aos antibióticos em Portugal, um dos países europeus que consome mais antibióticos, em relação à média Europeia, reforçando a teoria de que o consumo estimula o aumento de resistência aos antimicrobianos (ROLO *et al.*, 2008).

E. coli continua a ser o principal agente uropatogénico e manifesta um aumento gradual e sustentado da sua resistência a alguns dos antibióticos de maior uso terapêutico na comunidade (ROLO *et al.*, 2008).

No que diz respeito à terapêutica a utilizar em Portugal, os β -lactâmicos, incluindo a AMC e as cefalosporinas orais, apresentam desvantagens em relação a outros grupos de antibióticos utilizados porque precisam de mais dias de tratamento para conseguir as mesmas taxas de erradicação e podem apresentar mais efeitos secundários e maior frequência de recidivas. Além disso, a CFX e a cefixima não são tratamentos empíricos de escolha visto que se utilizam amplamente para outro tipo de infeções. *E. coli* apresenta uma taxa de resistência demasiado elevada (8-10%) à CIP e outras quinolonas para que possam ser consideradas de primeira linha no tratamento empírico, devendo insistir-se na importância de preservar a sua utilização para doenças infecciosas de maior gravidade, até porque se tem assistido a um aumento notório da resistência a este grupo de antibióticos nos últimos anos (ROLO *et al.*, 2008).

Apesar de a nitrofurantoína poder ser considerada como um tratamento empírico de primeira escolha para a ITU não complicada (sensibilidade superior a 96%), não é muito utilizada devido à sua toxicidade e ao difícil cumprimento terapêutico (4 vezes por dia durante 7 dias) (ROLO *et al.*, 2008).

O SMZ-TMP poderia ser um fármaco a ter em conta pela sua segurança e baixo custo. No entanto, em Portugal *E. coli* apresenta uma elevada taxa de resistência a esta associação (> 20%), o que a torna pouco adequada ao tratamento empírico (ROLO *et al.*, 2008).

A fosfomicina trometamol comporta-se como um antibiótico de primeira escolha para o tratamento empírico das cistites não complicadas em Portugal, pela elevada sensibilidade que mantém (99,1%). A sua administração em dose única favorece o cumprimento terapêutico, evitando abandonos e, portanto, o surgimento de recidivas e seleção de estirpes resistentes (ROLO *et al.*, 2008).

Narciso (2011) evidenciou, ao comparar dois estudos realizados em Portugal em 2008 e em 2010, que *E. coli* continua a ser o agente mais prevalente em cistites não complicadas em mulheres, o que se pode justificar pelo facto deste microrganismo, além de colonizar o trato gastrointestinal, possuir características estruturais e capacidade de invasão do epitélio vesical que lhe permite ascender e permanecer no trato urinário, diferenciando-se de outras bactérias da família *Enterobacteriaceae*, como *K. pneumoniae* e *P. mirabilis*. No grupo das bactérias de Gram-positivo a espécie *S. saprophyticus* foi a mais encontrada (NARCISO *et al.*, 2011).

Quanto ao perfil de suscetibilidade, os resultados obtidos mostram um aumento da resistência aos antibióticos nos isolados de *E. coli*, com exceção da CFX, quando comparados com os resultados obtidos em 2008. A variação da suscetibilidade à fosfomicina dos isolados de *E. coli* neste estudo, em relação a 2008, e a baixa resistência a este antibiótico a nível

mundial, torna-o uma opção a ter em conta no tratamento empírico de ITU não complicadas. A fosfomicina na forma de sal de trometamol não é inativada pela acidez estomacal, tem uma maior biodisponibilidade, e quatro horas após a toma única a concentração é 350 vezes maior que a concentração mínima necessária para a inibição de *E. coli*, impedindo a seleção de estirpes multirresistentes. Verificou-se ainda um aumento gradual da resistência à maioria dos antibióticos, principalmente à CIP e à associação AMC (NARCISO *et al.*, 2011).

A Associação Portuguesa de Urologia aconselha para o nosso país como tratamento de primeira escolha a fosfomicina trometamol, dose única de 3g e a nitrofurantoína, 100mg/6 horas durante 5-7 dias. Como tratamento de segunda escolha é aconselhada a associação SMZ-TMP, 800 + 160 mg/ 12 horas durante 3 dias (em zonas com resistências < 20%), e antibioticos do grupo das quinolonas (em zonas com resistências < 20%), como a CIP, 500 mg/12 horas, a NOR, 400 mg/12 horas e a LEV, 250 mg/24 horas, durante 3 dias. É ainda aconselhado o pivmecilinam 200 mg/12 horas durante 7 dias. Como tratamento de terceira escolha a Associação Portuguesa de Urologia aconselha a associação AMC, 500+125 mg/8 horas durante 5 dias e a cefixima, 400 mg/24 horas durante 3 dias. Estas recomendações têm uma ordem de prioridade em função da sensibilidade dos agentes etiológicos mais frequentes, da eficácia, do custo e duração do tratamento e da comodidade posológica (ROLO *et al.*, 2008).

Na pielonefrite, tal como na cistite, as quinolonas não são terapêutica empírica recomendada, uma vez que promovem frequentemente a seleção de bactérias multirresistentes a diferentes antimicrobianos e que as taxas de resistência às quinolonas são muito elevadas em Portugal (cerca de 30%) (ROLO *et al.*, 2008).

Em doentes com infeções urinárias recorrentes podem prescrever-se tratamentos profiláticos para prevenir novos episódios e reduzir o número de ITU. O método profilático padrão é a administração de doses baixas diárias de antibiótico, por exemplo SMZ-TMP. Existem, no entanto, outros tratamentos profiláticos utilizados, como estrogénios vaginais em mulheres menopáusicas, profilaxia pós-coital, uma dose de fosfomicina trometamol a cada 7-10 dias e tratamento natural com extratos de arando americano (ROLO *et al.*, 2008).

O arando é composto por água, ácidos orgânicos, glicose, vitamina C, frutose e um tipo específico de flavonóides, as proantocianidinas do tipo A, um subtipo de taninos. Atualmente considera-se que o seu mecanismo de ação na profilaxia das ITU se deve à capacidade das proantocianidinas e da frutose inibirem a adesão das fímbrias dos uropatogénicos (principalmente de *E. coli*) às células uroepiteliais e, assim, impedirem a colonização e o crescimento bacteriano (PINA, *et al.*, 2011).

Foi realizado um estudo para avaliar a relação custo-eficácia da profilaxia com arando em comparação com profilaxia antibiótica com TMP-SMZ em mulheres com ITU recorrentes. Os resultados mostraram que o tratamento profilático com arando foi menos eficaz do que o tratamento profilático com SMX-TMP. Além disso, os custos do tratamento com arando foram maiores, o que poderá ser explicado pelo facto de os antibióticos serem relativamente baratos pois as patentes já expiraram (BOSMANS *et al.*, 2014).

Por outro lado, uma revisão recente feita por Vasileiou (2013) concluiu que a profilaxia com arando pode ser eficaz, em comparação com tratamento com placebo. Com isto podemos concluir que, apesar de não se ter provado a relação custo-eficácia da profilaxia com arando em comparação com a profilaxia com SMZ-TMP, o tratamento com arando mostrou-se vantajoso em situações de infeções recorrentes, em comparação a mulheres que não realizem tratamento profilático (VASILEIOU *et al.*, 2013; BOSMANS *et al.*, 2014).

CONCLUSÃO

A resistência bacteriana aos antibióticos é um tema de extrema importância na área da saúde pública nos dias de hoje, o qual está relacionado com o uso incorreto dos antimicrobianos na prática clínica, levando ao consequente aumento do número de bactérias multirresistentes. A isto se acrescenta a falta de estudos locais de sensibilidade aos antibióticos, que deveriam ser realizados, visto que o perfil de resistência das bactérias varia com a zona geográfica. Esta carência de estudos leva a tomar decisões erradas no momento de escolher o medicamento apropriado para o tratamento de ITU, que é muitas vezes empírico (HASLUND *et al.*, 2013).

As bactérias responsáveis pelas ITU isoladas com maior frequência são *E. coli*, *K. pneumoniae* e *P. mirabilis*. Estes resultados levam-nos a concluir que os antimicrobianos mais indicados para o tratamento das ITU, quando a abordagem deste for realizada empiricamente, devem ter um espectro de ação para enterobactérias, já que estas foram as bactérias associadas a grande parte das ITU (ROLO *et al.*, 2008).

Para reduzir a seleção de bactérias resistentes, prescrição empírica de antibióticos de largo espectro deve ser evitada em ITU não complicadas. Além disso antibióticos como as fluoroquinolonas, devem ser restritos a infecções mais graves e ser sempre feito um teste de sensibilidade (HASLUND *et al.*, 2013).

O uso inadequado de antibióticos, bem como o não cumprimento da prescrição ajudam na aquisição de resistências. Uma escolha adequada, como por exemplo, a escolha de um antibiótico de espectro estreito permitirá melhores condições do tratamento da infecção (ROLO *et al.*, 2008).

As estratégias de combate à evolução da resistência bacteriana devem ser centradas na caracterização da utilização dos antibióticos, vigilância epidemiológica da suscetibilidade bacteriana, elaboração de recomendações para boa prática clínica, além da sensibilização da população que utiliza os antibióticos (DIAS & MONTEIRO, 2010).

BIBLIOGRAFIA

- BEEREPOOT, M.A.J., DEN HEIJER, C.D.J., PENDERS, J., PRINS, J.M., STOBBERINGH, E.E., GEERLINGS, S.E. - Predictive value of *Escherichia coli* susceptibility in strains causing asymptomatic bacteriuria for women with recurrent symptomatic urinary tract infections receiving prophylaxis. *Clinical Microbiology and Infection*. (2012) 1-7.
- BIEN, J., SOKOLOVA, O., BOZKO, P. - Role of Uropathogenic *Escherichia coli* Virulence Factors in Development of Urinary Tract Infection and Kidney Damage. *International Journal of Nephrology*. (2012) 1-15.
- BOSMANS, J.E., BEEREPOOT, M.A.J., PRINS, J.M., RIET, G., GEERLINGS, S.E. - Cost-Effectiveness of Cranberries vs Antibiotics to Prevent Urinary Tract Infections in Premenopausal Women: A Randomized Clinical Trial. *PLoS ONE*. 9, 4 (2014) 1-9.
- BRADFORD, P.A. - Extended-beta-Lactamases in the 21st Century: Characterization, Epidemiology, and Detection of This Important Resistance Threat. *Clinical Microbiology Reviews*. 14, 4 (2001) 933-951.
- CARAMONA, M., ESTEVES, A.P., GONÇALVES, J., MACEDO, T., MENDONÇA, J., OSSWALD, W., PINHEIRO, R.L., RODRIGUES, A., SAMPAIO, C., SEPODES, B., TEIXEIRA, A. A. – Medicamentos Anti-infecciosos. *Prontuário Terapêutico – 9. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, IP/ Ministério da Saúde, 2010. ISBN: 242029/06. p. 22-43.*
- CAR, J. - Urinary tract infections in women: diagnosis and management in primary care. *British Medical Journal*. 332 (2006) 94-97.
- CARATTOLI, A.- Resistance Plasmid Families in *Enterobacteriaceae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 53, 6 (2009) 2227-2238.
- CHUNG, A. Bacterial cystitis in women. *Australian Family Physician*. 39, 5 (2010) 295 - 298.
- CORREIA, C., COSTA, E., PERES, A., ALVES, M., POMBO, G., ESTEVINHES, L. -Etiologia das Infecções do Tracto Urinário e a sua Susceptibilidade aos Antibióticos. *Acta Medica Portuguesa* 20 (2007) 543-549.
- COSTA, M.C., PEREIRA, P., BOLOTINHA, C., FERREIRA, A., GOMES, J.F. - Frequência e Susceptibilidade Bacteriana em Infecções Urinárias. *Revista Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde*. 6, 1 (2009) 87-103.

DECLLOUR, A. - Outer Membrane Permeability and Antibiotic Resistance. National Institutes of Health. 1749, 5 (2009) 808-816.

DIAS, M., MONTEIRO, M. - Antibióticos e resistência bacteriana, velhas questões, novos desafios. Cadernos Otorrinolaringologia : Clínica, Investigação e Inovação. (2010) 2-10.

DHILLON, R.H.P., CLARK, J. - ESBLs: A Clear and Present Danger?. Critical Care Research and Practice. (2012) 1-11.

DZIDIC, S., SUSKOVIC, J., KOS, B. - Antibiotic resistance Mechanisms in Bacteria: Biochemical and Genetic Aspects. Food Technology Biotechnology. 46, 11 (2008) 11-21.

ECDC - European Centre for Disease prevention and Control. (2012) em http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/map_reports.aspx. Consultado a 23 de Junho de 2014.

FERREIRA, A. L.S. - Classificação filogenética de *Escherichia coli* patogénica para aves (APEC) e correlação com a presença de Fatores de virulência. Londrina: Departamento de Microbiologia, Universidade Estadual de Londrina. (2010).

FLUIT, A., VISSER, M., SCHMITZ, F. - Molecular detection of Antimicrobial Resistance. Clinical Microbiology Reviews. 14, 4 (2001) 837-862.

FURUYA, E.Y., LOWY, F.D. - Antimicrobial-resistant bacteria in the community setting. Nature Reviews Microbiology. 4 (2006) 36-45.

GALMOR, O., FINLAY, B. - Pathogenicity islands: a molecular toolbox for bacterial virulence. Cellular Microbiology. 8, 11 (2006) 1707-1719.

GARCIA, P. - Resistencia bacteriana en Chile. Revista Chilena Infectología. 28, 1 (2011) 19-27.

GRABE, C.M., BISHOP, M.C., BJERKLUND-JOHANSEN, T.E., BOTTO, H., ÇEK, M., LOBEL, M., NABER, K.G., PALOU, J., TENKE, P. - Guidelines on The Management of Urinary and Male Genital Tract Infections. European Association of Urology (2008).

HASLUND, J.M., DINESEN, M.R., NIELSEN, A.B.S., LLOR, C., BJERRUM, L. - Different recommendations for empiric first-choice antibiotic treatment of uncomplicated urinary tract infections in Europe. Scandinavian Journal of Primary Health Care. 31 (2013) 235-240.

KELLY, B.; VERPERMANN, A.; BOLTON, D. - The Role of Horizontal Gene Transfer in the evolution of selected food borne Bacterial pathogens. Food and Chemical Toxicology. 47 (2009) 951-968.

- KORB, A., NAZARENO, E.R., MENDONÇA, F.A., DALSENTER, P.R. - Perfil de resistência da bactéria *Escherichia coli* em infecções do trato urinário em pacientes ambulatoriais. *Revista Biologia e Ciências da Terra*. 13, 1 (2013) 72-77.
- MANGES, A.R., JOHNSON, J.R. - Food-Borne Origins of *Escherichia coli* Causing Extraintestinal Infections. *Clinical Infectious Diseases* 7 (2012) 1-8.
- MARTIN, N.G. - Resistencia Bacteriana a B-lactámicos: Evolución y Mecanismos. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 21, 1 (2002) 107-116.
- MARTINS, F., VITORINO, J., ABREU, A. - Avaliação do perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos de microrganismos isolados em urinas. *Acta Medica Portuguesa* 23 (2010) 641-646.
- MENDO, A., ANTUNES, J., COSTA, M.C. - Frequência de Infecções Urinárias em Ambulatório – dados de um laboratório de Lisboa. Parte I. *Revista Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde*. 5, 2 (2008) 216-223.
- MESA, R.J., BLANC, V., BLANC, A.R., CORTÉS, P., GONZALEZ, J.J., LAVILLA, S., MIRÓ, E., MUNIESA, M., SACO, M., TÓRTOLA, M.T., MIRELIS, B., COLL, P., LLAGOSTERA, M., PRATS, G., NAVARRO, F. – Extended spectrum beta-lactamase producing *Enterobacteriaceae* in different environments (humans, food, animal farms and sewage). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 58 (2006) 211-215.
- MORRISSEY, I., HACKEL, M., BADAL, R., BOUCHILLON, S., HAWSER, S., BIEDENBACH, D. - A Review of Ten Years of the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) from 2002 to 2011. *Pharmaceuticals*. 6 (2013) 1335-1346.
- NARCISO, A., FONSECA, F., CERQUEIRA, S. A., DUARTE, A. - Susceptibilidade aos antibióticos de bactérias responsáveis por cistites não complicadas: estudo comparativo dos isolados de 2008 e 2010. *Acta Urológica*. 1 (2011) 16-21.
- NAVARRO, F., MIRÓ, E., MIRELES, B. - Lectura interpretada del antibiograma de enterobacterias. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 28, 9 (2010) 638-645.
- OLIVEIRA, F. A., NOGUEIRA, K. S. - Resistência a Fluoroquinolonas em *Escherichia coli* isoladas em cultura de urina. *Revista Brasileira Análises Clínicas*. 43, 2 (2011) 152-154.
- OSÓRIO, M., MORGADO, S., Mecanismo de Acção de Sulfametoxazol (2011), em: <http://sulfametoxazol11.wix.com/sulfametoxazol#!farmacologia>. Consultado a 1 de Julho de 2014.

- PINA, A., FIGUEIREDO, A., CAMPOS, A., FERREIRA, C. P., LOPES, I., RIBEIRO, I. - Arando na profilaxia das infecções urinárias recorrentes: revisão baseada na evidência. *Revista Portuguesa Clínica Geral*. 27 (2011) 452-456.
- PITOUT, J. D. D. - Extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*: a combination of virulence with antibiotic resistance. *Frontiers in Microbiology*. 3, 9 (2012) 1-5.
- RAZ, R., COLODNER, R., KUNIN, C. - Who Are You - *Staphylococcus saprophyticus*?. *Clinical Infectious Diseases*. 40 (2005) 896-898.
- RODRIGUES, F., BARROSO, A.S. - Etiologia e sensibilidade bacteriana em infecções. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*. 9, 2 (2011) 123-131.
- ROGERS, B.A., SIDJABAT, H.E., PATERSON, D.L. - *Escherichia coli* O25b-ST131: a pandemic, multiresistant, community-associated strain. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 66 (2011) 1-14.
- ROLO, F., PARADA, B., MOREIRA, P. - Guia de Prática Clínica - Cistite não complicada na mulher. Associação Portuguesa de Urologia. (2008).
- SANTOS, M. A., CAMPOS, A. C., SILVA, R. M., MATOS, A. C., GALES, A. C. - Extraintestinal Pathogenic *Escherichia coli* (ExPEC) virulence regarding host age and sex. *O Mundo da Saúde, São Paulo*. 33, 4 (2009) 392-400.
- SCHMIEDER, R., EDWARDS, R. - Insights into antibiotic resistance through metagenomic approaches. *Future Microbiology*. 7, 1 (2012) 73-89.
- TIBA, M.R., NOGUEIRA, G.P., DA SILVA LEITE, D. - Study on virulence factors associated with biofilm formation and phylogenetic groupings in *Escherichia coli* strains isolated from patients with cystitis. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 42, 1 (2009) 58-62.
- VASILEIOU, I., KATSARGYRIS, A., THEOCHARIS, S., GIAGINIS, C. - Current clinical status on the preventive effects of cranberry consumption against urinary tract infections. *Nutrition Research*. 33, 8 (2013) 595-607.
- WILES, T.J., KULESUS, R.R., MULVEY, M.A. - Origins and virulence mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli*. *Experimental and Molecular Pathology*. 85 (2008) 11-19.
- World Health Organization. Programmes: Drug resistance (2011) em: <http://www.who.int/drugresistance/activities/en/>. Consultado a 20 de Junho de 2011.