



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Adriana Cristina Miranda Batista

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Infeções do Trato Urinário e o seu Principal Agente Etiológico”, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Maria João Costa Amaral Peixoto, da Dra. Ana Isabel Morais Garrido e da Professora Doutora Olga Maria Antunes Rodrigues Carvalho Cardoso e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2020



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Adriana Cristina Miranda Batista

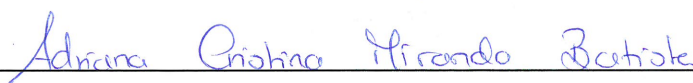
Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Infeções do Trato Urinário e o seu Principal Agente Etiológico”, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Maria João Costa Amaral Peixoto, da Dra. Ana Isabel Morais Garrido e da Professora Doutora Olga Maria Antunes Rodrigues Carvalho Cardoso e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2020

Eu, Adriana Cristina Miranda Batista, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2015227516, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Infeções do Trato Urinário e o seu Principal Agente Etiológico” apresentadas à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 7 de setembro de 2020.



(Adriana Cristina Miranda Batista)

Agradecimentos

Aos meus pais, que mesmo sem sabendo, foram a força e a luz que me fez continuar, sem o seu apoio e paciência nada disto se teria realizado.

Ao meu irmão Carlos, pelo incentivo e por me fazer ver o melhor em tudo.

À Sara, por todos os conselhos sábios dados e pela paciência demonstrada.

Às minhas colegas de casa, que me ampararam nos momentos mais difíceis.

Às amizades que Coimbra me deu, foram sem dúvida um pilar nestes cinco anos, e sei que o serão sempre.

À equipa da Farmácia Higiénica, que se tornaram numa família e sempre me fizeram sentir-me em casa, obrigada por todos os conhecimentos transmitidos.

Às minhas orientadoras, Dra. Maria João, Dra. Ana Garrido e Professora Doutora Olga Cardoso, pelo incansável acompanhamento e conselhos dados.

A ti Coimbra, que me recebeste de braços abertos e me fizeste crescer!

Obrigado!

Índice

Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Lista de Abreviaturas	7
1. Introdução.....	8
2. Análise SWOT.....	10
2.1 Pontos Fortes	10
2.1.1 Planos de Estudo do MIFC	10
2.1.2 Contacto com medicamentos de uso exclusivo hospitalar	10
2.1.3 Sistema de Distribuição Individual em Dose Unitária	10
2.1.4 Comissões de Apoio Técnico	11
2.1.5 Auditoria Interna	11
2.2 Pontos Fracos	11
2.2.1 Sistema Informático	11
2.2.2 Armazéns Avançados.....	12
2.2.3 Dimensão do Hospital.....	12
2.2.4 Farmácia Clínica	12
2.3. Oportunidade	12
2.3.1 Formações.....	12
2.3.2 Contacto com outros profissionais de saúde	13
2.4. Ameaças	13
2.4.1 Especialização em Farmácia Hospitalar.....	13
3. Considerações Finais.....	14
Referências Bibliográficas	15

Parte II – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas	17
1. Introdução.....	18
2. Farmácia Higiénica.....	19
3. Análise SWOT.....	20
3.1 Pontos Fortes	20
3.1.1 Localização da Farmácia e Horário de Funcionamento	20
3.1.2 Equipa Técnica.....	20
3.1.3 Modernização e dinâmica da Farmácia Higiénica	21
3.1.4 Valorização do papel do farmacêutico na Sociedade	21
3.1.5 Plano de estágio	22
3.1.6 Sifarma 2000®	22
3.2 Pontos Fracos.....	22
3.2.1 Dermocosmética e outros produtos	22
3.2.2 Conhecimento de nomes comerciais	23
3.2.3 Acesso a formações limitado	23
3.3. Oportunidades	23
3.3.1 Preparação de manipulados	23
3.3.2 Serviços diversos prestados.....	24

3.4. Ameaças	24
3.4.1 Legibilidade das receitas manuais.....	24
3.4.2 Solicitação de medicamentos sujeitos a receita médica	24
3.4.3 Consequências inerentes à pandemia	25
4. Casos Práticos.....	25
5. Considerações Finais.....	26

PARTE III – Infecções do Trato Urinário e o seu Principal Agente Etiológico

Lista de Abreviaturas	28
Resumo	29
Abstract.....	30
1. Introdução.....	31
2. Trato urinário	32
2.1 Descrição anatómica.....	32
2.1 Importância da microbiota feminina	33
3. Definição e Classificação das infecções do trato urinário.....	35
3.1 Fatores de risco	36
4. Principais infecções	38
4.1 Cistites	38
4.2 Pielonefrites.....	39
5. Agentes Etiológicos.....	39
5.1 <i>Escherichia coli</i>	39
5.2 Outros Agentes Etiológicos	41
6. Abordagem Terapêutica Atual	41
7. Conclusões e Perspetivas futuras	44
Referências Bibliográficas	45

Parte I

**Relatório de Estágio em Farmácia
Hospitalar**

Hospital Santa Maria Maior



Lista de Abreviaturas

AO - Auxiliar Operacional

AT - Assistente Técnica

EC - Estágio Curricular

HSMM - Hospital Santa Maria Maior

LASA - *Look alike sound alike*

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SFH - Serviços Farmacêuticos Hospitalares

SWOT- *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

TSDT - Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica

I. Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) pode incluir no seu plano de estudos um Estágio Curricular (EC), no âmbito da farmácia hospitalar. O mesmo foi realizado no Hospital de Santa Maria Maior (HSMM), EPE no período de 2 meses, iniciando-se no dia 6 de janeiro e terminando no dia 28 de fevereiro, sob orientação da Dra. Maria João Peixoto, farmacêutica responsável pelo serviço.

O Hospital de Santa Maria Maior localiza-se na cidade de Barcelos, mais precisamente no Campo da República 59, 4750-333. Os Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH) situam-se no Bloco C, no piso 1, sendo o horário de funcionamento das 9h às 17h em dias úteis.

Os SFH são considerados um dos serviços de apoio do hospital, tendo autonomia técnica e científica, contudo, os seus resultados e atividade estão sujeitas à aprovação da Administração do HSMM.¹ Estes incluem uma equipa de profissionais, e fazem parte da mesma duas Farmacêuticas, Dra. Maria João Peixoto e Dra. Alexandra Meneses, três Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica (TSDT), Carla Fonseca, Paulo Vieira e Agostinho Cunha, dois assistentes operacionais (AO), Marlene Gomes e Rui Silva, e também uma assistente técnica (AT), Filomena Carvalho.

O circuito do medicamento é então uma das principais responsabilidades da Farmácia Hospitalar. São várias as etapas que o constituem tais como a seleção, a aquisição, receção, armazenamento e distribuição.

A aquisição dos medicamentos é feita através de catálogos *online* ou através da existência de concursos internos. Há ainda a possibilidade de compras espontâneas, que ocorrem no dia-a-dia dos SFH, e essas são feitas à Medicanorte pelo farmacêutico responsável. Uma vez feita essa aquisição, a próxima etapa é a receção e essa é realizada pelos AO, havendo sempre conferência qualitativa e quantitativa por parte do farmacêutico. Segue-se então o armazenamento, e nesta etapa é fundamental o cuidado com produtos de frio e com medicamentos LASA (*Look alike sound alike*).

Relativamente à Distribuição do medicamento podemos classificá-la em duas categorias e ambas são aplicadas nos SFH do HSMM, são elas a Distribuição Clássica e a Distribuição Individual em Dose Unitária.²

A Distribuição Individual em Dose Unitária é efetuada de acordo com prescrições médicas realizadas até às 14 h, sendo estas individualizadas e posteriormente validadas pelo

farmacêutico. A validação corresponde à confirmação das dosagens e da ausência de interações, bem como contraindicações medicamentosas. A distribuição individualizada tem, então, em vista a racionalização dos *stocks* dos armazéns avançados e irá corresponder aos produtos médicos prescritos para 24h de internamento, salvo exceções de fins de semanas e feriados. Nestas situações o período de distribuição corresponderá a 72 ou 48h respetivamente.²

Por outro lado, a Distribuição Clássica ou Tradicional é efetuada com o objetivo de repor os *stocks* dos Armazéns Avançados que se encontram nos variados serviços tais como, Medicina, Cirurgia, Ortopedia, Pediatria, Consulta Externa e Urgência. Esta distribuição acontece às terças e quintas-feiras e é feita por um TSDT, mediante uma requisição elaborada pelo Enfermeiro Responsável de cada serviço. Os Armazéns Avançados são armários de recurso utilizados pelos diferentes serviços, durante os fins de semana, caso haja alguma falta de *stock* de produtos farmacêuticos distribuídos pela dose unitária.²

Os SFH incluem também alguns circuitos especiais de distribuição para determinados produtos. São eles os hemoderivados tais como a Albumina 20%, os Psicotrónicos, Benzodiazepinas e Estupefacientes. Todos estes medicamentos devem ser cedidos aquando de uma prescrição feita em documentos próprios, e assinados, posteriormente, pelo farmacêutico. O armazenamento dos registos dos mesmos deve ser feito, pelo menos, durante 5 anos.

Uma outra vertente dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares é o serviço de Ambulatório, que foi implementado de maneira a satisfazer as necessidades de doentes com patologias crónicas tais como, Espondilite anquilosante, Psoríase em placas, Artrite psoriática, Artrite reumatoide, entre outros. Este tipo de serviço reflete a importância do farmacêutico, uma vez que este tem um papel importantíssimo no acompanhamento do utente, bem como a advertência e o esclarecimento do modo de utilização dos medicamentos cedidos em ambulatório.²

2. Análise SWOT

A análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) é uma estratégia que tem como principal objetivo avaliar os pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças do estágio realizado, bem como dos SFH. Essa avaliação pode ser feita a nível interno (Pontos Fortes e Pontos Fracos) ou a nível externo (Oportunidades e Ameaças).

2.1 Pontos Fortes

2.1.1 Planos de Estudo do MICF

Uma das especialidades da profissão farmacêutica que mais requer versatilidade no seu conhecimento é o Farmacêutico Hospitalar, tal foi-me possível verificar ao longo deste estágio através das funções desempenhadas e pelas problemáticas diárias cuja responsabilidade de resolução pertencia ao Farmacêutico. A polivalência de conhecimentos foi assegurada ao longo do plano de estudos nestes 5 anos, através de áreas como Farmácia Hospitalar, Farmácia Clínica, Farmacoterapia, bem como Farmacologia. Contudo, acho essencial um maior foco nestas mesmas áreas, uma vez ser realmente importante quando se chega ao mundo do trabalho, especialmente na área hospitalar.

2.1.2 Contacto com medicamentos de uso exclusivo hospitalar

O estágio curricular em Farmácia hospitalar tem como principal peculiaridade o facto de possuir medicamentos de uso exclusivo hospitalar. Essa exclusividade permitiu-me um maior conhecimento, que não existiria no estágio de farmácia comunitária, uma vez que no serviço de ambulatório foi-me possível um maior contacto com estes medicamentos bem como o aconselhamento a eles associados.

2.1.3 Sistema de Distribuição Individual em Dose Unitária

Através deste tipo de distribuição foi-me dada a possibilidade de observar uma das principais funções do farmacêutico, uma vez que este desempenha um papel importantíssimo na validação das prescrições médicas. Ao ocorrer essa validação irá existir um acompanhamento terapêutico mais individual do doente, evitando possíveis sobredosagens,

interações medicamentosas e algumas contraindicações, o que é um grande passo para evitar erros clínicos futuros.

2.1.4 Comissões de Apoio Técnico

O HSMM dispõe de órgãos de carácter consultivo, tais como as Comissões de apoio técnico.³ As suas equipas são integradas por profissionais de saúde, e o papel do farmacêutico é fundamental na competência dessas mesmas comissões. A intervenção farmacêutica acontece na maior parte das comissões como é o caso da Comissão de Ética, Comissão de Farmácia e Terapêutica, Comissão de Qualidade, Comissão de Feridas, Comissão de Controlo de Infecção e por fim na Comissão de Gestão de Risco.

2.1.5 Auditoria Interna

Ao longo do meu estágio no HSMM foi-me possível, juntamente com a minha colega de estágio, realizar um relatório de auditoria interna a todos os armazéns avançados, que se encontravam nos diferentes pisos do hospital. O relatório teve como propósito verificar o modo como a medicação estava armazenada e os respetivos *stocks*, e propor, posteriormente, possíveis mudanças de maneira a melhorar o funcionamento e dinâmica de todos os serviços.

2.2 Pontos Fracos

2.2.1 Sistema Informático

Durante o período em que decorreu o estágio curricular foram-me perceptíveis algumas falhas informáticas, entre as quais um sistema informático por vezes lento, bem como a impossibilidade de ambas as farmácias terem acesso aos dados de um determinado serviço ao mesmo tempo. Isto tornava-se um obstáculo à agilização das tarefas, nomeadamente a validação das prescrições.

2.2.2 Armazéns Avançados

Os serviços do HSMM possuem armazéns avançados tal como já foi referido, porém, ao longo do meu estágio, foi-me possível constatar que os registos necessários das saídas de *stock* dos mesmos não eram, na sua maioria, feitos pelos enfermeiros. Isto acontecia ou por esquecimento ou pela carga excessiva a que estes estavam sujeitos. Consequentemente, a falta de registos dificultava na gestão de *stocks* uma vez que o *stock* físico nem sempre correspondia ao *stock* a que os farmacêuticos tinham acesso informaticamente.

2.2.3 Dimensão do Hospital

O Hospital de Santa Maria Maior é um hospital médico-cirúrgico, contudo ao longo dos últimos anos tem vindo a reduzir as suas especialidades, tais como a oncologia, hospital de dia e obstetrícia. Como tal, existe uma maior restrição das funções do farmacêutico não me tendo sido possível a observação de vários serviços, bem como a preparação de manipulados e de citotóxicos.

2.2.4 Farmácia Clínica

Uma das principais funções do farmacêutico hospitalar é a farmácia clínica e os cuidados farmacêuticos, que engloba ações a nível de validações de prescrições, farmacovigilância, reconciliação farmacêutica e intervenção na seleção das terapêuticas.⁴ Muitas destas funções ainda não se encontram totalmente em vigor no HSMM, uma vez que apenas integra na sua equipa dois farmacêuticos, sendo impossível a sua presença nos serviços, bem como no controlo individualizado da terapêutica.

2.3 Oportunidade

2.3.1 Formações

Ao longo de todo o estágio realizado no HSMM, foi-me dada a possibilidade de presenciar diversas formações dirigidas aos vários profissionais que trabalham no Hospital. Foram elas “Prevenção e controlo de infeção associada aos cuidados de saúde”, uma formação relativa aos cuidados que se devem tomar com os gases medicinais e ainda uma outra sobre o Coronavírus. Este tipo de atividades foi sem dúvida uma oportunidade, quer a nível de

enriquecimento do conhecimento adquirido, como também para uma melhor compreensão da dinâmica hospitalar.

2.3.2 Contacto com outros profissionais de saúde

Num ambiente hospitalar, os cuidados de saúde que a ele estão inerentes são levados a cabo por uma equipa multidisciplinar composta por diferentes profissionais de saúde em diferentes áreas. Sendo assim, a realização do meu estágio no HSMM permitiu-me estabelecer um contacto com diferentes profissionais, tais como médicos, enfermeiros, assistentes operacionais, e também perceber que o trabalho do farmacêutico não é individualizado, ou seja, por vezes é essencial uma dinâmica de comunicação e de troca de opiniões entre os diferentes profissionais.

2.4 Ameaças

2.4.1 Especialização em Farmácia Hospitalar

O papel do farmacêutico hospitalar no circuito do medicamento, no aconselhamento terapêutico e no acompanhamento individual do doente carece de alguma valorização e reconhecimento e como tal a especialização em Farmácia Hospitalar pode ser vista como um risco, no sentido em que na atualidade são poucas as vagas para esta vertente da profissão. Para além disto, a gestão dos recursos humanos dos serviços farmacêuticos é cada vez mais restrita e como tal existe uma diminuição das contratações.

3. Considerações Finais

No plano curricular do MICF, foi-me proposta a realização do estágio curricular que, no meu caso, realizou-se no HSMM. Ao longo do mesmo, houve a possibilidade de conhecer a posição do farmacêutico em contexto hospitalar e como tal entender toda a dinâmica do circuito do medicamento, bem como as funções do farmacêutico hospitalar. É de realçar que a vertente hospitalar é uma das especialidades que requer uma maior interligação de conhecimentos, tanto terapêuticos como clínicos.

Para além da integração nos serviços farmacêuticos hospitalares, o meu estágio também implicou uma integração nos restantes serviços, uma vez que o plano de estágio integrou a realização de uma auditoria e como tal, a comunicação e a aprendizagem com outros profissionais de saúde foi deveras importante.

Em modo de conclusão, posso afirmar que acho bastante importante a realização de um estágio em Farmácia Hospitalar, visto ter sido uma oportunidade única para fundamentar a minha perspetiva em relação ao farmacêutico hospitalar, nomeadamente à cerca da sua importância e do seu papel, que considero fundamental, na dinâmica de um hospital.

Referências Bibliográficas

1. BROU M., FEIO J., MESQUITA E., RIBEIRO R., BRITO C., CRAVO C., PINHEIRO E. **Manual da Farmácia Hospitalar**. 1ª ed. Maiadouro, Maia, (2005)
2. RODRIGUES J., MENEZES M., PEIXOTO M. **Manual de Procedimentos –Sistemas de Distribuição de Produtos Farmacêuticos**. 1ª ed. Hospital Santa Maria Maior E. P.E, Serviços Farmacêuticos, Barcelos, (2010).
3. BARBOSA J., MATOS R. **Regulamento Interno, Hospital Santa Maria Maior E. P.E, Barcelos** (2018).
4. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS, **Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar** (2018) [Consultado a 19 de fevereiro de 2020] Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/mbpfh_capitulo_i_vfinal_17815111995a8eee5ad0c17.pdf

Parte II

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Higiénica



Lista de Abreviaturas

EC - Estágio Curricular

FH - Farmácia Higiênica

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SWOT - *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

I. Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), realizado na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, tem no culminar de cinco anos de uma formação multidisciplinar, um estágio curricular (EC) em Farmácia Comunitária que, no meu caso ocorreu na Farmácia Higiénica (FH), no período de março a agosto de 2020, sob a orientação da Dra. Ana Garrido.

O papel do farmacêutico na sociedade é, sem dúvida, espelhado no dia-a-dia de um farmacêutico comunitário. Este é o profissional de saúde que tem uma maior perceção dos erros e das dúvidas dos utentes, levando a que tenha uma maior responsabilidade na promoção e educação na saúde, promovendo uma maior adesão ao uso correto do medicamento. O facto de existir uma maior proximidade entre o utente e o farmacêutico comunitário leva a que este seja o profissional de primeira linha e o elo entre o utente e o medicamento. Acresce-se também o facto de o farmacêutico ser, muitas vezes, o último contacto do doente com os serviços de saúde, sendo os seus conselhos e advertências aqueles que mais tempo permanecem na memória de quem os procura.

Assim, torna-se fundamental, e neste caso, obrigatório a complementaridade de um estágio curricular em Farmácia comunitária, de maneira a que nós, alunos finalistas, tenhamos o nosso primeiro contacto com esta área da profissão.

No presente documento, segue-se uma análise *SWOT*, (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), analisando os pontos fortes e fracos, bem como, as oportunidades e ameaças sentidas ao longo destes meses de contacto com a profissão farmacêutica na área comunitária. Esta análise é ainda complementada com um caso prático experienciado durante este mesmo período.

2. Farmácia Higiénica

A Farmácia Higiénica, fundada em 1919, tem na sua gerência o Sr. Garrido e a sua filha, também Diretora Técnica, Dra. Ana Garrido. Acresce-se à equipa mais 7 elementos, todos eles fundamentais para o bom funcionamento e sucesso, tão característicos desta Farmácia.

Localizada em Fão, a Farmácia Higiénica possui uma heterogeneidade enorme de clientes, desde os mais velhos, fidelizados na sua farmácia de sempre, como os mais novos, que seguem as preferências dos seus pais e restante família. Além disso, e estando na passagem dos caminhos de Santiago de Compostela, a FH é muito requisitada por estrangeiros ou portugueses de passagem, que encontram ali uma farmácia sempre disponível.

No que concerne às suas instalações, a FH possui dois andares, dividindo assim a parte do armazenamento e receção de encomendas das restantes. Na área do atendimento estão presentes quatro balcões e ainda diversos produtos expostos em gôndolas e nas devidas estantes, como é exemplo os produtos de cosmética e os produtos de puericultura. Em relação à parte do *backoffice*, existe ainda um laboratório para a preparação de manipulados, um armazém, a zona do robot e ainda a área de produtos de ortopedia. Acresce-se a estes espaços um gabinete de atendimento personalizado, onde são efetuadas as medições de alguns parâmetros bioquímicos, como é exemplo o colesterol e as tensões arteriais, bem como a realização de consultas nutricionais ou atividades extra que se realizem.

Assim, trata-se de um estabelecimento com todas as condições reunidas, quer a nível estrutural quer funcional, sendo devidamente valorizada por toda a população que o já vivenciou.

3. Análise SWOT

A análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) é uma estratégia que pode ser feita quer a nível interno (Pontos Fortes e Pontos Fracos) como a nível externo (Oportunidades e Ameaças). O seu objetivo primário é, então, avaliar e refletir nos pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças sentidas durante o período de estágio realizado, neste caso, na Farmácia Higiénica.

3.1 Pontos Fortes

3.1.1 Localização da Farmácia e Horário de Funcionamento

A Farmácia Higiénica localiza-se em Fão, pertencendo ao concelho de Esposende, no distrito de Braga. A sua localização destaca-se como um aspeto relevante uma vez que, próximo das suas instalações, encontra-se o Hospital da Santa Casa da Misericórdia, bem como, o Centro de Saúde. Acresce-se também o facto de se situar numa rua com vários comércios locais o que aumenta, significativamente, o movimento das pessoas no dia-a-dia. Estando localizada numa região de algum turismo, a Farmácia Higiénica possui a vantagem de ter uma maior diversidade de clientes, o que me permitiu contactar com diferentes situações. No que concerne ao horário de funcionamento, este é das 9h às 22h e durante o fim de semana e feriados é das 9-13h com reabertura das 15-22h. Assim, e devido à situação que se instalou devido à pandemia, foi-me dada a possibilidade de realizar o meu estágio também durante os fins de semana, conseguindo perceber a existência de uma grande diversidade nos atendimentos. Sendo de destaque as situações mais crónicas como dispensa de medicamentos, na parte da manhã e início da tarde, e situações mais pontuais, que englobam um maior aconselhamento por parte do profissional, no final da tarde e aos fins de semana.

3.1.2 Equipa Técnica

Uma equipa coesa e unida é uma chave fundamental para o sucesso de uma farmácia comunitária, e sem dúvida, que esse é um aspeto de destaque na Farmácia Higiénica. Ao longo do estágio, foi-me dada a oportunidade de integrar uma equipa cujo principal objetivo é corresponder às preocupações do utente e resolvê-las da melhor forma. Para que essa resolução seja a mais rápida e eficaz, a comunicação entre elementos foi essencial. Pertencer

a uma equipa tão forte e comunicativa deu-me segurança para que a minha evolução não fosse sujeita, constantemente, ao medo de falhar e à pressão sentidas no momento de aprendizagem. Esta vantagem deve-se ao facto de ter sempre disponível um apoio de todos os membros da equipa, que desde o início me acompanharam e me integraram da melhor forma.

3.1.3 Modernização e dinâmica da Farmácia Higiénica

A Farmácia Higiénica, apesar de existir desde 1919, é uma farmácia que acompanha a evolução dos tempos em que vivemos, tanto pelas redes sociais que gere, bem como pelas instalações que possui. Na FH, destacam-se ferramentas de trabalho como o *Robot*, o sistema de caixa fechada *cashlogy*, e o *Phamashop*. O *Robot* é sem dúvida uma tecnologia essencial, que diminui os erros da dispensa e torna o atendimento mais rápido, além do mais, ajuda numa maior organização da gestão de *stocks* e validades, bem como num melhor armazenamento. No que concerne às redes sociais, estas são uma grande manobra de marketing utilizada pela Farmácia Higiénica, a divulgação das promoções ou a alerta de cuidados essenciais foram sem dúvida um dos pontos fortes da Farmácia.

3.1.4 Valorização do papel do farmacêutico na Sociedade

Durante o período de estágio na Farmácia Higiénica, foi-me dada a possibilidade de conhecer o papel do farmacêutico na comunidade através de uma relação mais próxima com o utente. O farmacêutico comunitário é, sem sombra de dúvidas, um dos profissionais de saúde com maior proximidade ao utente, ao qual este recorre com elevada frequência tanto para aconselhamentos de situações pontuais como para aconselhamentos na dispensa da sua medicação crónica. Explicar posologias, realçar a indicação terapêutica dos medicamentos prescritos, bem como evidenciar possíveis efeitos secundários, são tarefas desempenhadas pelo farmacêutico. Para além disso, o facto de o farmacêutico ter de estar atento, não só às informações obtidas através da prescrição como aos sinais dados pelo utente, torna o atendimento mais individualizado e eficiente. Reconhecer este valor foi sem dúvida um dos pontos altos no meu estágio.

3.1.5 Plano de estágio

O estágio em Farmácia comunitária está extremamente bem organizado, no sentido em que se divide em duas partes, o *backoffice* e o atendimento. Nos primeiros 15 dias, foi-me dada a oportunidade de contactar com o mundo do *backoffice*, e no período restante com o atendimento. Inicialmente, perceber como funciona a receção de encomendas e o armazenamento dos produtos foi deveras importante, pois foi possível perceber a base da organização de uma farmácia, tornando o passo seguinte mais intuitivo. Na parte do *backoffice*, foi também possível perceber como funciona a parte da gestão e do *marketing* aplicado no dia-a-dia de uma farmácia comum. No que concerne ao atendimento, a aprendizagem foi também gradual, o que se tornou muito importante para superar a pressão e o medo sentido de estar perante o utente. Numa fase primária, mantive-me ao lado de um profissional a observar todas as etapas do atendimento, e posteriormente fui realizando pequenos procedimentos no atendimento até me sentir confiante para o realizar na sua totalidade.

3.1.6 Sifarma 2000®

Na Farmácia Higiénica, o sistema informático utilizado é o Sifarma 2000®. Apesar de existir uma versão mais atual, considero que este programa, desenvolvido pela *Glintt*, é um auxílio essencial quando se está perante o utente, e não só. O Sifarma 2000® está organizado em diversas componentes das quais contactei, essencialmente, com duas, o atendimento e a receção de encomendas. Na receção de encomendas é possível criá-las e posteriormente fazer a sua receção. No que se refere ao atendimento, existem inúmeras funcionalidades desde a inserção de planos de complementaridade como a possibilidade de consulta, caso haja fidelização do utente, de medicação anteriormente dispensada, no menu da devolução, facilitando muito aquando das dúvidas dos utentes face à medicação tomada, mas especificamente quanto aos laboratórios anteriormente dispensados.

3.2 Pontos Fracos

3.2.1 Dermocosmética e outros produtos

A farmácia higiénica, tal como muitas outras farmácias, possui uma diversidade de produtos de Dermocosmética, bem como de produtos da área da ortopedia e de puericultura. Todas estas áreas refletiram-se numa enorme dificuldade sentida durante o meu período de

estágio. Tal facto deve-se à insuficiente abordagem ao longo do plano de estudos do MICE, bem como à enorme variedade existente de cada gama destes produtos. Para um bom aconselhamento acho fundamental o conhecimento de cada produto em particular, tornando o atendimento individualizado e com a maior especificação possível. Por isso, destaco como um dos principais pontos fracos e uma das minhas maiores dificuldades.

3.2.2 Conhecimento de nomes comerciais

Ao longo do estágio curricular em farmácia comunitária, apercebi-me que os nomes comerciais dos medicamentos são, sem dúvida, os mais conhecidos por parte do utente, bem como os mais utilizados num atendimento habitual. Pelo contrário, ao longo do plano curricular do MICE, as abordagens feitas a cada patologia foram sempre através dos princípios ativos, o que dificultou aquando da etapa do atendimento. Assim, a associação de princípio ativo com respetivo novo comercial tornou-se uma dificuldade a ser ultrapassada, ao longo do período de estágio.

3.2.3 Acesso a formações limitado

O meu estágio curricular em farmácia comunitária decorreu, na sua maioria, num período de calamidade devido ao COVID-19. Consequentemente, o acesso a formações ao estagiário, bem como aos restantes colaboradores, foi deveras limitado, sendo, portanto, uma enorme desvantagem. As formações desempenham um papel importante no sentido que são dadas, na sua maioria, por um farmacêutico conhecedor de toda a gama de produtos da marca em questão. Assim, conhecendo toda a gama apresentada, a sua recomendação e o seu aconselhamento seria mais intuitivo por parte dos profissionais de saúde que trabalham numa farmácia, melhorando assim o atendimento mais personalizado a cada utente como o lado comercial da farmácia.

3.3 Oportunidades

3.3.1 Preparação de manipulados

A Farmácia Higiénica possui um laboratório com bastantes condições quer a nível de instalações, como também de material que detém. Contudo a produção de medicamentos manipulados requer grandes quantidades de matérias primas e, por vezes, não é viável para a

farmácia proceder à execução dos mesmos. Todavia, ao longo do meu estágio foi-me dada a possibilidade de preparar um manipulado juntamente com a farmacêutica responsável na altura. Além da sua preparação, a manufatura de manipulados requer algumas burocracias, tais como a elaboração dos rótulos e o estabelecimento do preço a cobrar ao utente.

3.3.2 Serviços diversos prestados

A FH é um estabelecimento que oferece diversos serviços aos utentes que a procuram. Dentro desses mesmos serviços constavam avaliações de parâmetros bioquímicos como medição de glicémia, de triglicéridos e colesterol, bem como medições de tensão arteriais, sendo estas últimas, muitas vezes realizadas por mim. Nestas medições existe uma maior privacidade entre utente e profissional e, conseqüentemente, era uma oportunidade para alertar o utente dos riscos aquando valores altos. Sendo um profissional de saúde, o farmacêutico tem também a responsabilidade de informar e incentivar hábitos saudáveis, enaltecendo medidas não farmacológicas que possam melhorar a qualidade de vida da população.

3.4 Ameaças

3.4.1 Legibilidade das receitas manuais

Atualmente, as receitas que nos chegam às farmácias são, salvo algumas exceções, eletrónicas. A prescrição de receitas manuais pode ser efetuada pelo prescriptor em caso de inadaptação do mesmo, falência informática, prescrição ao domicílio e limite máximo de 40 receitas por mês. Nestas situações, senti uma grande dificuldade na perceção de quais os medicamentos a dispensar, bem como as doses e as posologias corretas. Assim, considero este fator uma grande ameaça ao papel do farmacêutico, pois a ilegibilidade da caligrafia do prescriptor aumenta, consideravelmente, a probabilidade de ocorrência de erros na dispensa.

3.4.2 Solicitação de medicamentos sujeitos a receita médica

Devido ao facto de o meu estágio se ter realizado, na sua maioria durante a situação Covid-19, a solicitação de MSRM (medicamentos sujeitos a receita médica) foi sem dúvida uma situação ainda mais frequente. Tanto a nível de medicação crónica como em situações

pontuais, em que existia um autodiagnóstico por parte do utente, houve vários pedidos, e muitas vezes exigência desse tipo de medicação. Aqui senti uma ameaça ao papel do farmacêutico, isto, devido ao facto de muitas vezes, as pessoas não entenderem o porquê de certos medicamentos não serem de tão fácil acesso que outros, e não terem a compreensão e a abertura de ouvir o profissional que o está a aconselhar.

3.4.3 Consequências inerentes à pandemia

O período de estágio englobou na sua maior parte o período pandémico de 2020 do Corona vírus e como tal, o estágio não decorreu na sua normalidade desejada. Consequências desta situação foram a interrupção do plano de estágio, não havendo data para possível regresso, o que dificultou a aprendizagem contínua esperada. Também o facto de esta situação instigar o medo nas pessoas, foram poucos os casos de aconselhamento em circunstâncias de gripe ou tosse, o que a meu ver se tornou numa ameaça à minha preparação futura. Acresce-se também o facto, de o distanciamento devidamente obrigatório, inibir as pessoas de esclarecerem dúvidas de situações mais delicadas, sendo, portanto, uma outra consequência inerente à pandemia.

4. Casos Práticos

Um senhor de 71 anos desloca-se à Farmácia Higiênica, e queixa-se de espirros, de dor de garganta e também de uma tosse seca que o incomoda há já algum tempo. Como se tratava de um cliente habitual, o primeiro instinto foi verificar a medicação crónica do senhor, verificando-se que só tomava, o Omnic[®] 0,4 mg. Assim, não sendo uma pessoa asmática, aconselhei a toma de um anti-inflamatório, neste caso o Spidifen EF[®] 400 mg, cujo princípio ativo é o ibuprofeno, para atuar na dor de garganta. Para ajudar nos espirros e na congestão nasal assim inerente, foi recomendado um anti-histamínico, neste caso o Telfast[®] 120 mg, constituído por Cloridrato de Fexofenadina, sendo a sua posologia uma toma diária. Por último, e como a tosse era o que mais preocupava o utente, aconselhei-lhe a toma do GrinTuss[®], um antitússico adequado para a tosse seca. Sendo esta uma possível situação sujeita a agravamento para um estado febril, alertei o senhor para que, caso os sintomas não passassem em dois ou três dias, deveria ser consultado por um médico.

5. Considerações Finais

O estágio curricular em Farmácia Comunitária é, sem quaisquer dúvidas, um estágio fundamental para fornecer um primeiro contacto com a realidade da vida profissional de um farmacêutico.

Ao longo destes meses, foi-me dada a oportunidade de consolidar e colocar em prática todos os conhecimentos transmitidos nestes cinco anos teóricos, bem como para crescer tanto a nível pessoal como a nível profissional. Desenvolvi aptidões de organização, de gestão e melhorei as minhas capacidades sociais, aplicando os conhecimentos que me foram transmitidos, tanto a nível do aconselhamento farmacêutico como a nível do funcionamento da equipa e da própria farmácia. Apesar da multidisciplinaridade dos conteúdos lecionados ao longo do MICF considero, também, uma grande lacuna a vertente prática, que não é enaltecida o suficiente durante todo o plano curricular.

Acresce-se também o facto da realização de um estágio na área comunitária fornecer uma aprendizagem no que concerne à integração de uma equipa, enaltecendo o dinamismo e o poder de comunicação que nos são exigidos, para que correspondamos a uma expectativa de uma equipa funcional, cujo objetivo principal será o bem-estar e as preocupações do utente.

Em modo de conclusão, posso afirmar que o meu estágio foi essencial para a continuidade da minha preparação e aprendizagem, aumentando, portanto, a minha autonomia técnica e científica, essenciais para a minha profissão futura.

PARTE III

Monografia

Infeções do Trato Urinário e o seu Principal Agente Etiológico

Lista de Abreviaturas

Fe²⁺ - Ferro

IBCs - Comunidades Bacterianas Intracelulares

IMC - Índice de Massa Corporal

ITU - Infecção do Trato Urinário

MUF - Microbiota Urinária Feminina

MV - Microbiota Vaginal

PCR - Reação em Cadeia de Polimerase

UFC - Unidades Formadoras de Colónia

UPEC - *Escherichia coli* Uropatogénica

Resumo

As infecções do trato urinário (ITU) ocorrem quando um microrganismo alcança o trato urinário e o coloniza, podendo provocar sintomatologia e danos na anatomia do indivíduo. Esse microrganismo é então designado de uropatogénico. Vários são os fatores de risco associados a este tipo de infecção, existindo fatores relacionados com o próprio hospedeiro, bem como com a bactéria, designando-se esses por fatores de virulência. Apesar de existirem outros microrganismos relacionados com ITU, a *Escherichia coli* é o agente etiológico mais comum de uma Infecção Urinária, sendo que a estirpe que apresenta maior resistência e patogenicidade no trato urinário é a UPEC (*Escherichia coli* Uropatogénica). A abordagem terapêutica atual das infecções urinárias baseia-se numa terapêutica antimicrobiana, havendo diferenciação consoante o diagnóstico seja de cistite, ou pielonefrite não complicada, ou uma infecção classificada como complicada. Contudo, há também novas possíveis abordagens baseadas no conhecimento adquirido sobre a microbiota urinária feminina, sendo a composição da mesma um possível alvo terapêutico.

Palavras-chave: Infecções do trato urinário; Microbiota Urinária Feminina; Fatores de Risco; Cistite; Pielonefrite; *Escherichia coli*.

Abstract

Urinary tract infections (UTI) occur when a microorganism reaches the urinary tract and colonizes it, which can cause symptoms and damage the individual's anatomy. This microorganism is called an uropathogenic. There are several risk factors associated with this infection, with factors related to the host itself, as well as to the bacteria, which are designated by virulence factors. Although there are other UTI related microorganisms, *Escherichia coli* is the most common etiological agent of a Urinary Infection, and the strain that presents greater resistance and pathogenicity in the urinary tract is UPEC (Uropathogenic *Escherichia coli*). The current therapeutic approach to urinary infections is based on antimicrobial therapy, with differentiation depending on whether the diagnosis is cystitis, or uncomplicated pyelonephritis, or an infection classified as complicated. However, there are also new possible approaches based on the knowledge acquired about the female urinary microbiota, the composition of which is a possible therapeutic target.

Keywords: Urinary tract infections; Female Urinary Microbiota; Risk factors; Cystitis; Pyelonephritis; *Escherichia coli*.

I. Introdução

As Infecções do Trato Urinário (ITU) constituem-se como uma das mais comuns na população, afetando principalmente o sexo feminino. Podem ser classificadas como assintomáticas e sintomáticas, sendo que incorporados nestas podem ser apresentados diagnósticos de cistites complicadas e não complicadas, assim como de pielonefrites complicadas e não complicadas.

Neste tipo de infecções é de importante realce os fatores de risco a ela associados. Estes podem estar relacionados com o hospedeiro, como é exemplo o uso de espermicidas, o facto de ser mulher, e a suscetibilidade genética do individuo em causa, ou com o uropatogénico, nomeadamente características específicas como a produção de fatores de adesão e secreção de proteases e toxinas. Uma vez que a presença de fatores de virulência específicos aumentam a patogenicidade da bactéria em questão, é de elevada importância a sua identificação permitindo uma maior caracterização da *Escherichia coli* (*E. coli*), o principal agente etiológico das ITU.

A microbiota representa todos os microrganismos que coabitam o organismo humano, designadas de comensais. A microbiota feminina urinária (MUF) foi recentemente estudada e caracterizada, sendo composta por diversos urotipos.

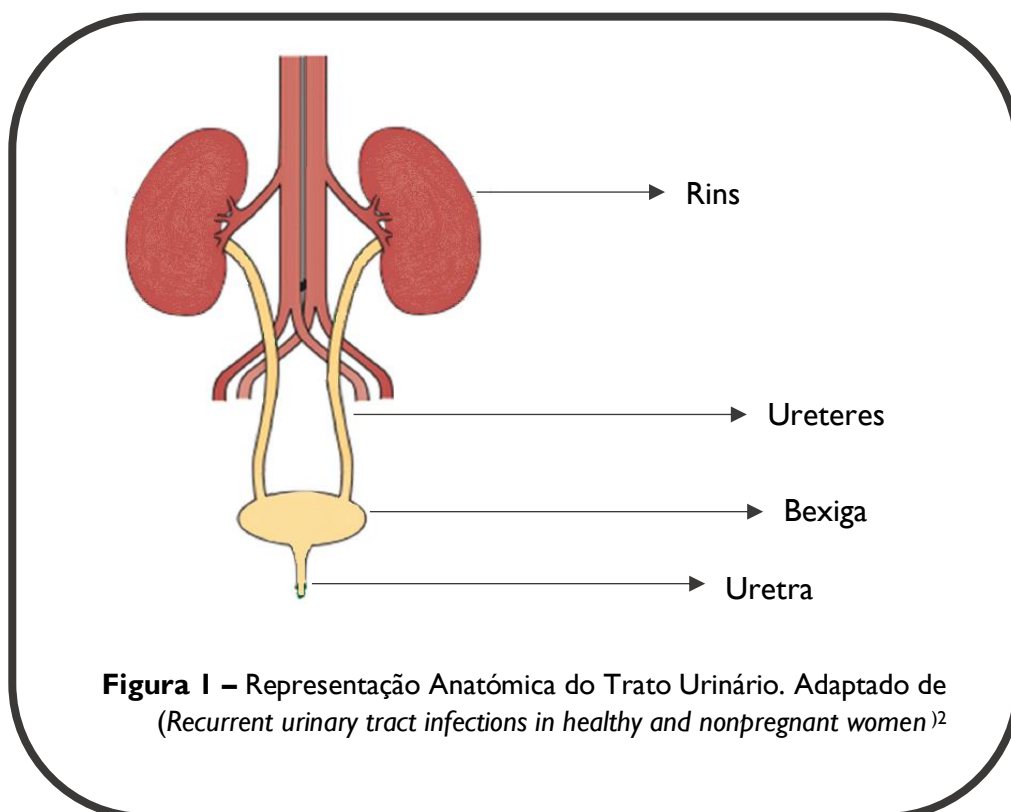
Assim, esta monografia detém o objetivo primário de discutir os fatores que aumentam a vulnerabilidade do hospedeiro à infecção e avaliar a importância da microbiota feminina como proteção na ocorrência de ITU, bem como compreender a realidade atual desta temática, abordando a terapêutica utilizada assim como o principal agente etiológico desta infecção.

2. Trato urinário

2.1 Descrição anatômica

O trato urinário é constituído pelos rins, ureteres, bexiga e uretra. Este pode também ser dividido a nível anatómico, existindo o trato urinário superior, que engloba os rins e ureteres, e o inferior formado pela bexiga e uretra, tal como demonstrado na Figura 1. A principal função do aparelho urinário é então a manutenção da homeostase através da produção de urina, e posterior eliminação de água, eletrólitos, não eletrólitos e resíduos do metabolismo. A urina é produzida nos rins, segue pelos ureteres e é armazenada na bexiga até posterior eliminação pela uretra.¹

O aparelho urinário apresenta diferenças significativas na anatomia masculina e feminina, em específico no tamanho da uretra. Na mulher, a uretra é mais curta e, como tal, há uma maior facilidade de acesso dos microrganismos à bexiga, antes que estes sejam removidos por micção. Para além disso, a proximidade existente entre a região genital com a região perianal torna-se num fator de relevo nas infeções do trato urinário.^{1,2}



2.1 Importância da microbiota feminina

A microbiota é definida como o conjunto de microrganismos presentes numa determinada parte do corpo humano. Esta desempenha um papel fundamental na saúde humana, sobretudo na saúde urinária, uma vez que representa uma parte crucial na manutenção da homeostase. Uma vez desregulada a homeostase, existe uma disbiose, isto é, uma desregulação na microbiota.³

Em 2012, foi descrita pela primeira vez a microbiota urinária feminina (MUF), englobando todos os microrganismos que se encontram no trato urinário inferior feminino.⁴ A descoberta da MUF foi possível através de métodos de sequenciação de genes como o gene 16S rRNA, que permitiu detetar, na urina, bactérias anaeróbicas e de crescimento lento que até então era indetetáveis.⁵ Como tal, a bexiga era considerada um órgão estéril e, na atualidade sabe-se que é colonizada por géneros como *Lactobacillus*, *Gardnerella*, *Prevotella*, *Corynebacterium*, *Sneathia*.^{4, 6}

A composição da MUF possui uma diversidade interpessoal e pode depender de fatores, como é exemplo o índice de massa corporal (IMC), o estado hormonal e as condições clínicas dos diferentes indivíduos. Todavia, pode-se estabelecer alguns urotipos comuns como *Lactobacillus*, *Gardnerella*, *Corynebacterium*, *Sneathia*, *Staphylococcus* e *Enterobacteriaceae* que estão, presentes em amostras de urina, até então estudadas.^{4, 6, 7}

É também de importante realce a existência da microbiota vaginal (MV), uma vez que alterações na mesma têm influência na possibilidade de ocorrência de uma infeção do trato urinário. Sendo a colonização vaginal uma das etapas na patogénese de uma ITU, a microbiota vaginal foi alvo de vários estudos, de maneira a determinar a influência da mesma, na ocorrência de uma ITU. A microbiota vaginal é constituída por algumas espécies de microrganismos, tais como *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma/Ureoplasma* e *Lactobacillus*. Estes últimos constituem a maioria da microbiota saudável e, como tal, a sua presença é associada a situações clínicas normais. As espécies de *Lactobacillus* que pertencem à MV são, na sua maioria, produtores de peróxido de hidrogénio (H₂O₂) e de ácido láctico, provocando uma diminuição do pH vaginal. Estes compostos fornecem, portanto, um ambiente antimicrobiano ideal.⁶

Quando ocorre uma disbiose na microbiota vaginal, como é exemplo uma vaginose bacteriana, existe um crescimento de espécies como a *Gardnerella vaginalis*. Estudos realizados demonstraram que mulheres que apresentavam estas condições tinham um risco acrescido de

virem a sofrer uma infecção do trato urinário. Sendo a *Gardnerella vaginalis* uma bactéria comensal pertencente à MV, foi possível correlacionar que a exposição do trato urinário a bactérias da microbiota vaginal poderia exacerbar a ascensão da *E. coli* até à bexiga, de maneira a aumentar a ocorrência de Infecções do Trato Urinário recorrentes. Assim, uma tentativa de diminuição da colonização de *Gardnerella vaginalis* poderia ser uma nova estratégia na terapêutica das ITU.⁸

Como já foi referido, a composição da microbiota varia e depende de diversos fatores, por conseguinte, ao longo da vida da mulher, tanto a MUF como a microbiota vaginal, demonstram variações.⁴

A gravidez é uma altura de bastantes mudanças, e como tal, durante este mesmo período a microbiota feminina pode sofrer algumas modificações. Estudos revelam que ao longo da gravidez existe um aumento relativo de *Lactobacillus spp* e, ao longo de todo o período gestacional, uma diminuição na quantidade de microrganismos anaeróbios ou estritamente anaeróbios.⁹

Estudos realizados evidenciaram que ao longo da vida da mulher, com maior evidência na fase da menopausa, existe uma diminuição da quantidade de *Lactobacillus* na MV, o que poderá estar relacionado com a diminuição dos níveis de estrogénio característica desta fase.¹⁰ Como tal, um grupo de mulheres, na fase posterior à menopausa, foram submetidas a uma terapêutica com baixas doses de estrogénio, e os resultados foram um aumento de *Lactobacillus*, bem como diminuição do pH vaginal, comprovando portanto a relação entre ambos.¹¹ Do mesmo modo, mulheres com ITU recorrente demonstraram maior probabilidade de colonização de microrganismos como a *Escherichia coli* (*E. coli*), bem como uma depleção acentuada de *Lactobacillus* produtores de H₂O₂.¹⁰ Assim, poder-se-á afirmar que o género *Lactobacillus* pode ter uma função protetora em relação à ocorrência de ITU.

3. Definição e Classificação das infecções do trato urinário

As infecções do trato urinário são definidas como uma condição problemática referente à presença de microrganismos uropatogénicos no trato urinário, atingindo os valores mínimos de 10^5 UFC/ml de urina (Unidades Formadoras de Colónia).^{7, 12} Uma ITU inicia-se pela contaminação por parte de um uropatogénico residente, na maioria das vezes, no intestino e que coloniza a uretra. Numa fase posterior, ocorre migração pela uretra e chegada à bexiga. Uma vez na bexiga, a colonização é mediada por adesinas e pilis, promovendo a adesão da bactéria às células do urotélio que após replicação forma um biofilme. Posteriormente ocorre libertação de toxinas que degradam o urotélio e em alguns casos pode ocorrer a ascensão do uropatogénico até ao rim.¹³

A ITU é uma das infecções bacterianas mais frequentes na generalidade da população e pode ser diferenciada em vários tipos (Figura 2), tais como infecções agudas e infecções urinárias recorrentes. Sendo uma infecção aguda, esta pode ser classificada quanto à sua localização, sendo definida como uma infecção alta (pielonefrite), atingindo os rins, ou baixa (cistite) afetando a bexiga.¹⁴

Uma infecção urinária recorrente é assim considerada quando há a ocorrência de três ou mais infecções urinárias por ano, ou se o indivíduo apresentar, num período de seis meses, 2 ou mais incidentes.¹² Quando se trata de uma infecção recorrente pressupõe-se que o microrganismo responsável seja o mesmo, todavia, na maioria dos casos, o agente etiológico da infecção altera.¹⁵

Acresce-se também a classificação de uma ITU como sendo sintomática ou assintomática. Neste último caso, pode ser também denominada por bacteriúria assintomática.

A classificação das infecções do trato urinário é também realizada a nível da apresentação clínica, distinguindo-se dois grandes tipos de infecções, as complicadas e não complicadas. As infecções não complicadas são as mais comuns e acontecem, na sua maioria, em indivíduos saudáveis sendo, portanto, mais frequente a sua aquisição ocorrer na comunidade. Por sua vez, as infecções complicadas representam aquelas que são associadas ao uso de dispositivos médicos, tais como cateteres. ITU complicadas são também caracterizadas pela sua predisposição a falhas na terapêutica bem como no facto de o doente apresentar anomalias, quer a nível estrutural como funcional no trato urinário.^{12, 13}

No que concerne à etiologia, as diferenças entre uma infecção complicada e uma não complicada também são de devido destaque. Infecções complicadas têm como principal agente etiológico bactérias pertencentes a um espetro mais amplo, incluindo, portanto, bactérias

Gram negativo e Gram positivo. Uma infecção não complicada, por sua vez, tem como principal agente patogênico a *E. coli*, uma bactéria de Gram negativo. ¹⁶

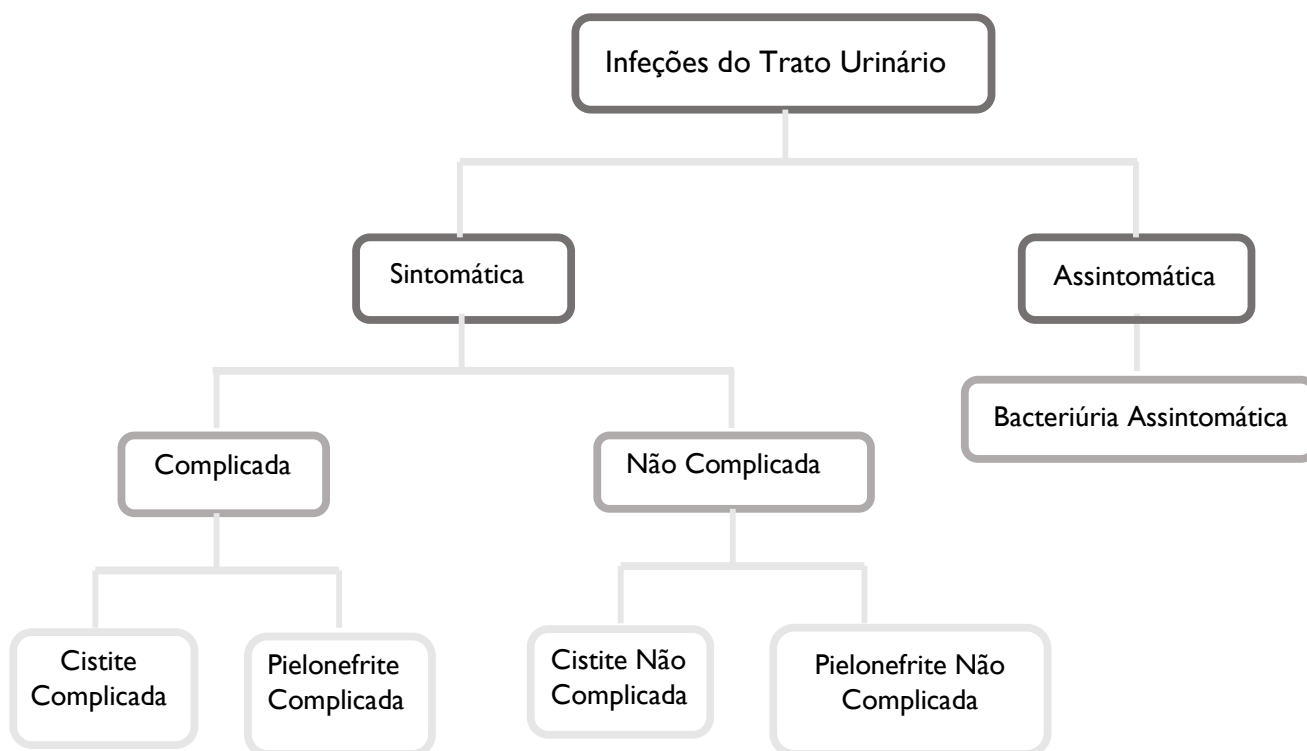


Figura 2 – Classificação de Infecções do Trato Urinário. Adaptado de (*Cystitis and Pyelonephritis: Diagnosis, Treatment, and Prevention*). ¹⁴

3.1 Fatores de risco

O organismo humano é constituído por múltiplas comunidades de microrganismos, sendo o intestino um dos principais locais de colonização dos mesmos. Como tal, a maioria da colonização possível de acontecer no trato urinário ocorre por via ascendente fazendo com que os microrganismos consigam alcançar a bexiga, provocando uma posterior infecção. Essa ascensão pode ser exacerbada através de vários fatores, tornando-se estes, fatores de risco. Assim, aquando da ocorrência de uma infecção urinária, podem ser mencionados diversos fatores de risco que tornam um indivíduo mais suscetível ao desenvolvimento de uma ITU. Esses mesmos fatores estão relacionados com as características e com os comportamentos do hospedeiro, bem como com os fatores de virulência da bactéria (Tabela I). ^{15, 17}

Tabela I – Fatores de Risco de uma Infecção do Trato Urinário.

Fatores do Hospedeiro	Fatores Bacterianos
<ul style="list-style-type: none">• <i>Sexo feminino;</i>• <i>Diabetes;</i>• <i>Gravidez;</i>• <i>Uso de preservativo e espermicidas;</i>• <i>Suscetibilidade genética;</i>• <i>Historial clínico de anterior ITU.</i>	<ul style="list-style-type: none">• <i>Fatores de Adesão;</i>• <i>Secreção de Proteases e Toxinas;</i>• <i>Síntese de sideróforos;</i>• <i>Formação de biofilme.</i>

Tal como mencionado, o sexo feminino, devido à sua anatomia, está mais exposto à ocorrência de infecções urinárias, sendo por isso considerado um grupo vulnerável. Destacando-se as características do hospedeiro, é de realçar possíveis estados clínicos que estão correlacionados com o aumento da probabilidade de ocorrência de ITU, como é o caso dos diabetes e a gravidez em que há alterações dos níveis de glicose na urina, que confere um meio ótimo para proliferação bacteriana, e alterações anatómicas, respetivamente.

Os fatores comportamentais espelham-se, em grande parte, na atividade sexual dos indivíduos, promovendo o movimento da bactéria na uretra, assim como o uso de alguns métodos contraceptivos, como é exemplo o preservativo e espermicidas. Os espermicidas promovem um desequilíbrio na microbiota saudável e como tal propiciam a ocorrência de uma ITU.

Um outro fator que condiciona bastante o aparecimento de infecção é o facto de o individuo possuir um historial clínico de uma outra ITU, ter uma maior predisposição genética e ter sido sujeito à colocação de algum tipo de cateter, ou outro dispositivo médico do género. A utilização deste tipo de dispositivos médicos aumenta o movimento dos microrganismos para a bexiga criando um meio adicional para uma possível invasão bacteriana.¹⁷

Quanto aos fatores de virulência da bactéria, é importante realçar que estes microrganismos possuem uma variedade de características que promovem a sua deslocação e posterior colonização da bexiga, bem como evitar possíveis respostas do sistema imunitário. Assim, a virulência remete-se para o grau de patogenicidade de um dado microrganismo, isto é a capacidade de um uropatógeno provocar doença. Os fatores de virulência, são específicos para cada família de bactérias, sendo essenciais para que a patogénese ocorra.¹²

A adesão é a primeira etapa fundamental para a colonização do microrganismo e como tal, para que a mesma ocorra, o uropatogénico possui estruturas filamentosas, designadas de adesinas fimbriais que permitem a adesão bacteriana às células uroepiteliais. Uma vez na bexiga, os uropatogénicos secretam proteases e toxinas de maneira a provocar danos nos tecidos e lise das células, desta forma haverá libertação de nutrientes necessários ao metabolismo do uropatogénico em causa.

No caso da síntese de sideróforos, esta tem como principal propósito o facto de muitas bactérias Gram-negativo necessitarem de ferro (Fe^{2+}) para o seu metabolismo e, como tal, sendo a bexiga um ambiente limitado de ferro, os uropatogénicos sintetizam estas estruturas químicas simples que irão ligar-se ao ferro, permitindo a sua obtenção.^{13, 18}

No que concerne à formação do biofilme, este representa um importante fator bacteriano, uma vez que irá servir de barreira física à entrada de antibióticos, bem como, de proteção a possíveis respostas imunológicas.¹³

4. Principais infeções

ITU define qualquer infeção que ocorra no trato urinário, e inclui dois importantes tipos de infeção sintomática: cistites e pielonefrites.¹⁴

4.1 Cistites

Quando uma infeção urinária ocorre no trato urinário inferior é designada de cistite, afetando, portanto, a bexiga. A cistite provoca uma sintomatologia específica tais como disúria, dor pélvica, frequência e urgência urinária e, ocasionalmente, hematúria.¹⁹ Quando ocorre esta sintomatologia num individuo, torna-se intuitivo o diagnóstico, contudo há situações em que é fundamental que seja realizada uma cultura de urina, para posterior confirmação do diagnóstico. São exemplos dessas situações o facto de haver risco de apresentar pielonefrite, de a mulher estar grávida ou apenas apresentar sintomas atípicos.^{20, 21}

Para o diagnóstico de uma cistite não complicada ser confirmado a nível microbiológico, é necessário que haja uma contagem de um mínimo de 10^5 UFC/ml do uropatogénico em causa.²⁰

4.2 Pielonefrites

A pielonefrite corresponde a uma infecção renal, provocando febre ($>38^{\circ}\text{C}$), sensibilidade no ângulo costovertebral e, em situações mais graves, náusea e vômito.¹⁴ Nestes casos, sendo uma infecção que atinge os rins, provocando uma infecção mais grave, o diagnóstico deve ser sempre acompanhado com uma análise à urina, um teste de sensibilidade aos antimicrobianos, bem como por exames imagiológicos de maneira a verificar a ausência ou presença de distúrbios urológicos. Contudo, os exames imagiológicos devem ser de maior prioridade em pacientes com suspeita de pielonefrite complicada.

A análise à urina deve ter em conta a avaliação de glóbulos vermelhos, brancos e nitritos e deve ser efetuada em primeira instância devido ao facto de ser um método mais rápido que a cultura, e nestas situações ser o ideal devido à maior gravidade associada às pielonefrites.

É de realçar que o diagnóstico de pielonefrite nas grávidas deve ser encarado com uma preocupação extra devido aos efeitos prejudiciais que se podem manifestar, tanto na mulher como no feto.²⁰

5. Agentes Etiológicos

5.1 *Escherichia coli*

A *E. coli* é uma bactéria Gram negativo, pertencente à ordem das Enterobacteriales e à família das Enterobacteriaceae, tendo a capacidade de sobreviver em diversas condições. É uma bactéria anaeróbia facultativa e a sua descoberta deu-se em 1885.^{22, 18}

Até à atualidade foram descobertos, através da técnica de PCR (Reação de Polimerização em Cadeia), sete filogrupos da *E. coli*, A, B₁, B₂, C, D, E e F, diferenciando-se estas pelas suas características fenotípicas e genotípicas, como é exemplo a resistência antimicrobiana e a prevalência de alguns fatores de virulência.^{12,23}

Existem várias estirpes da *E. coli* de maior ou menor patogenicidade, contudo quando se aborda a temática das Infecções do Trato Urinário é fundamental destacar a *E. coli* uropatogénica (UPEC), uma vez que esta é o principal agente etiológico de uma ITU.²³ A UPEC é uma estirpe que se enquadra nos filogrupos B₂ e D. Estes filogrupos demonstraram, em

estudos realizados, uma maior prevalência para a presença de fatores de virulência específicos, e, por conseguinte, uma maior patogenicidade comparada com os outros filogrupos. Exemplo disso é o grupo B₂, que apresenta grande predomínio em genes que codificam fatores de adesão, importantíssimos no sucesso da infecção. Assim, a UPEC demonstra uma maior facilidade para evitar os mecanismos de defesa do hospedeiro, bem como para colonizar com uma maior eficácia o trato urinário, isto é, tem uma maior patogenicidade para a ocorrência de uma ITU.^{18, 23}

Essa aptidão dá-se devido ao facto de a UPEC, para além de possuir fatores de virulência, como é exemplo a produção de toxinas, a secreção de sideróforos e a presença de adesinas, apresentar fatores mais individualizados, como é o caso da presença de flagelos e de lipopolissacarídeos na sua superfície. Os flagelos permitem uma mobilidade acrescida à bactéria, possibilitando o alcance de novos nutrientes e evitar ambientes desfavoráveis à colonização. Quanto à presença de lipopolissacarídeos, esta relaciona-se com o aumento da patogenicidade da UPEC, no sentido em que evitam os mecanismos de defesa do hospedeiro. Para além disto, estudos evidenciam que os lipopolissacarídeos têm um papel importante na colonização da UPEC, aumentando a resistência desta a antibióticos hidrofóbicos.¹² Assim, a UPEC tem elevada capacidade patogénica permitindo-lhe chegar à bexiga, ligando-se às células do urotélio através de adesinas. Numa fase posterior, ocorre formação de Comunidades Bacterianas Intracelulares (IBCs) que se depositam na bexiga e que podem ser eliminadas através da micção, um mecanismo de defesa do hospedeiro. As IBCs que resistem a este mesmo mecanismo designam-se por comunidades remanescentes. Estas irão fazer parte da estrutura formadora do biofilme, aumentando então a patogenicidade do uropatógeno.¹²

A UPEC é também uma bactéria que se pode caracterizar pelo seu rápido crescimento. Tal foi evidenciado através da análise de RNA de UPEC presente em amostras de urina que evidenciaram uma maior expressão de genes relativos a um crescimento bacteriano mais rápido, como é o caso de genes que expressam proteínas ribossómicas e de divisão celular, bem como componentes fundamentais para a transcrição e tradução. O rápido crescimento pode ser uma mais valia para a virulência da bactéria uma vez que, em estudos realizados, foi demonstrado que estirpes da UPEC, da linhagem ST13, apresentavam um baixo número de fatores de virulência específicos, mas elevado crescimento bacteriano, indicando também ter elevada patogenicidade o que permitiu afirmar que o rápido crescimento poderia ser considerado um fator de virulência. Foi também comprovado que o rápido crescimento aumenta a densidade celular e tal acontecimento poderá ser uma alternativa para ultrapassar os mecanismos de defesa do hospedeiro.²⁴

No que concerne à resistência antimicrobiana, a UPEC também se distingue da *E. coli* comensal uma vez que, em estudos realizados, demonstrou ter mais resistência a certos antibióticos como é o caso da Ampicilina, Norfloxacin, Meropenem, Amicacina, Cotrimoxazol, Ceftriaxona, Nitrofurantoína.²⁵

5.2 Outros Agentes Etiológicos

Muitos são os agentes etiológicos capazes de provocar infecção do trato urinário. Ainda que a *E. coli* seja o principal, é de importante realce mencionar tantos outros que desempenham também um papel de relevo. São eles *Corynebacterium urealyticum*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, entre outros.

Corynebacterium urealyticum é uma bactéria que tem sido estudada como associação a uma infecção rara no trato urinário. Porém, apesar da sua raridade, as consequências que daí surgem são bastante severas, como é o caso da litogênese que se dá no trato urinário.²⁶

Em relação ao gênero *Staphylococcus aureus*, esta é uma bactéria Gram positivo, e está associada a infecções complicadas, como é o exemplo das ITU nas grávidas, bem como à cateterização que é tão comum a nível hospitalar.²⁷

Também a *Klebsiella pneumoniae*, um patogénico oportunista, pode ser referido como um dos agentes etiológicos de uma ITU. Apesar de não ser muito frequente, a *Klebsiella pneumoniae* pode ser apontada como a principal causa de ITU nosocomiais, incluindo ITU associadas a cateteres. Nestas situações, as consequências das infecções são ainda mais graves que uma simples ITU, uma vez que há infecção a nível sanguíneo e os indivíduos afetados são, na sua maioria, pessoas com outras comorbidades. Pacientes imunossuprimidos, com *Diabetes Mellitus* ou com insuficiência renal crónica são exemplos disso.²⁸

6. Abordagem Terapêutica Atual

A abordagem terapêutica das ITU tem como principal foco erradicar o agente etiológico e aliviar os sintomas causados pelo mesmo. Assim a principal abordagem utilizada é uma terapêutica antimicrobiana.²⁹ A sintomatologia irá variar consoante a faixa etária do indivíduo e a localização da infecção.³⁰

A terapêutica antimicrobiana deve ter em conta o hospedeiro, o agente uropatogénico e a apresentação da infeção, uma vez que, com o aumento da resistência aos antibióticos, o sucesso da terapia depende de uma abordagem mais individualizada, isto é, mais direcionada a cada paciente, bem como à bactéria em causa.^{30, 16} Assim, existem abordagens específicas para casos de cistite e pielonefrite não complicada, bem como, para infeções complicadas.

Quando um indivíduo é diagnosticado com cistite não complicada, a abordagem terapêutica passa pelo uso de antibióticos, sendo que os de primeira linha nesta situação são a Fosfomicina e Nitrofurantoína.

Em relação a um diagnóstico de uma pielonefrite não complicada as recomendações são diferentes. Nesta situação, é fundamental diferenciar-se os pacientes que necessitam de hospitalização dos que não precisam. Caso não seja necessário, deve-se optar por fluoroquinolonas de curta duração como tratamento de primeira linha. Nas situações de maior gravidade, cuja hospitalização tenha sido prioritária, a administração dos antibióticos deve ser intravenosa.

No que concerne às infeções complicadas, a abordagem atual que é feita passa por algumas combinações de fármacos. São exemplos dessas mesmas combinações a utilização de Amoxicilina com Aminoglicosídeo, e uma Cefalosporina de 2.º geração também com Aminoglicosídeo. No caso da sintomatologia se agravar deve ser administrada por via intravenosa um antibiótico pertencente às Cefalosporina de 3.º geração.²⁰

Na gravidez são inúmeras as restrições a nível de opções da terapêutica, e como tal, a mulher grávida deve obter um tratamento individualizado e especializado com todos os cuidados que acarretam. Assim, pode-se destacar cinco antibióticos que podem ser utilizados nesta situação. São eles a Amoxicilina, Ampicilina, Fosfomicina, Trimetoprim e Nitrofurantoína. Como a amoxicilina e a ampicilina mostraram não ser tão eficazes quando o uropatogénico é a *E. coli*, devido à resistência do mesmo, a Fosfomicina é o antibiótico de primeira linha. Tanto o Trimetoprim e a Nitrofurantoína devem ser evitados após o terceiro trimestre e trigésima sexta semana, respetivamente.³¹

Apesar da terapêutica antimicrobiana ser de primeira linha, existem outras possibilidades tal como o uso de probióticos, que surgiram como uma terapêutica alternativa ou adicional para o tratamento e prevenção de uma ITU. Em situações de infeções ocorre uma disbiose e como tal, o uso de probióticos de géneros como *Lactobacillus*, irá fornecer um ambiente desfavorável à colonização de uropatogénicos, tanto pela produção de ácido láctico,

como de bacteriocinas e peróxido de hidrogénio, que são metabolitos antimicrobianos.^{5,32} Uma outra terapêutica é o uso de estrogénios, que apesar de ainda serem necessários mais estudos para a sua comprovação, pensa-se que a sua utilização possa induzir a produção de peptídeos antimicrobianos. O uso de peptídeos antimicrobianos é também uma nova estratégia na abordagem terapêutica numa ITU, uma vez que estes apresentam cadeias curtas e hidrofóbicas de aminoácidos que poderão ter como alvo diferentes componentes do uropatogénico.¹²

Existem estudos inovadores que abordam os fatores de virulência do uropatogénico como possíveis alvos. Dessa forma, o tratamento profilático com vacinas tem sido estudado de maneira a evitar as resistências microbianas tão presentes na atualidade. São várias as alternativas, existindo vacinas atenuadas e inativadas, sendo que estas últimas são as ideais, uma vez que as vacinas atenuadas, contendo as bactérias vivas, podem sofrer regressões no seu estado, atingindo de novo um estado virulento. São vários os componentes que podem ser utilizados na composição da vacina, como é o caso de sideróforos, toxinas e proteases, ou até mesmo uropatogénicos inativados. No caso da utilização de sideróforos, esta tem como principal alvo impedir a aquisição de ferro, e como resultado, dificultar a colonização. Por outro lado, a utilização de toxinas e proteases como componentes terapêuticos deve-se ao facto de estes serem fundamentais na patogénese da ITU, assim são utilizados toxóides, toxinas bacterianas inativas, de maneira a estimularem a produção de anticorpos específicos com o propósito de evitar danos nos tecidos do hospedeiro.³³ Em relação à utilização de uropatogénicos inativados existem duas novas possibilidades de vacinas, a Solco Urovac e a Uro Vaxom. A Solco Urovac é um composto liofilizado que tem na sua composição estirpes de *E. coli*, bem como, estirpes de *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* e *Morganella morganii*.^{33, 34} Estudos comprovaram que a Urovac reduzia significativamente o risco de uma nova ITU, pelo menos durante 6 meses. A Uro Vaxom é o nome comercial de uma substância imunoestimulante, a OM-89. A OM-89 é um liofilizado contendo 18 estirpes de UPEC que, em estudos de meta análise, foi dada como uma possível alternativa terapêutica.³⁴

Assim, torna-se então fundamental a contínua investigação e procura de novas abordagens terapêuticas, uma vez que a resistência aos antibióticos é uma das problemáticas mais evidenciadas na atualidade.

7. Conclusões e Perspetivas futuras

Uma vez que as infeções urinárias são das infeções que mais afetam a população mundial, e com maior incidência no sexo feminino, é elementar uma análise e revisão de todo o conhecimento até então adquirido em estudos desta temática. Logo, a presente monografia permitiu-me reunir dados e conhecimentos até então adquiridos, relativos às ITU.

Estudos comprovaram que a variação tanto da microbiota urinária feminina como da microbiota vaginal, ao longo da vida da mulher, possui uma relação com a ocorrência de ITU, principalmente pela presença de *Lactobacillus* que garantem um ambiente antibacteriano ideal. Assim, é fundamental a contínua investigação e elaboração de estudos, de maneira a que seja possível representar toda a constituição da MUF, bem como descrever a importância de todas as espécies que a componham. Uma vez que, esse mesmo conhecimento poderia ser utilizado para novas abordagens terapêuticas.

Sendo a *E. coli* um dos principais agentes etiológicos de uma ITU, perceber os seus fatores de virulência torna-se prioritário para estudar várias abordagens possíveis à infeção. Para além disto, a resistência aos antibióticos é cada vez mais uma preocupação para os profissionais de saúde aumentando assim a necessidade de novas opções, tanto no tratamento como na profilaxia.

Em modo de conclusão, sendo as infeções do trato urinário uma das infeções que mais afetam a população feminina, torna-se uma prioridade a evolução no seu tratamento e profilaxia, bem como adaptar a terapêutica a cada hospedeiro e agente etiológico, de maneira a evitar as resistências aos antibióticos.

Referências Bibliográficas

1. BETTY A. FORBES, DANIEL F. SAHM, A. S. W. BAILEY and SCOTT, **Diagnostic Microbiology** (12 Edition).pdf. (2007).
2. GLOVER, M., MOREIRA, C. G., SPERANDIO, V. e ZIMMERN, P. **Recurrent urinary tract infections in healthy and nonpregnant women**. *Urological Science*, 25 (2014) 1–8.
3. WHITESIDE, S. A., RAZVI, H., DAVE, S., REID, G. e BURTON, J. P. **The microbiome of the urinary tract - A role beyond infection**. *Nature Reviews Urology*, 12 (2015) 81–90.
4. MUELLER, E. R., WOLFE, A. J. e BRUBAKER, L. **Female urinary microbiota**. *Current Opinion in Urology*, 27 (2017) 282–286.
5. HIERGEIST, A. e GESSNER, A. **Clinical implications of the microbiome in urinary tract diseases**. *Current Opinion in Urology*, 27 (2017) 93–98.
6. GOTTSCHICK, C. *et al.* **The urinary microbiota of men and women and its changes in women during bacterial vaginosis and antibiotic treatment**. *Microbiome* 5, 99 (2017).
7. BRUBAKER, L. e WOLFE, A. J. **The female urinary microbiota, urinary health and common urinary disorders**. *Annals of Translational Medicine*, 5 (2017).
8. GILBERT, N. M., O'BRIEN, V. P. e LEWIS, A. L. **Transient microbiota exposures activate dormant *Escherichia coli* infection in the bladder and drive severe outcomes of recurrent disease**. *PLoS Pathog.* 13, (2017).
9. ROMERO, R. *et al.* **The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term**. (2014) [Consultado a 4 de abril de 2020] Disponível em : <http://www.microbiomejournal.com/content/2/1/18>.
10. STAPLETON, A. E. **The Vaginal Microbiota and Urinary Tract Infection**. *Microbiology Spectrum* 4, (2016).
11. SHEN, J. *et al.* **Effects of low dose estrogen therapy on the vaginal microbiomes of women with atrophic vaginitis**. *Sci. Rep.* 6, (2016) 1–11.

12. ASADI KARAM, M. R., HABIBI, M. e BOUZARI, S. **Urinary tract infection: Pathogenicity, antibiotic resistance and development of effective vaccines against Uropathogenic *Escherichia coli***. *Molecular Immunology*, 108 (2019) 56–67.
13. FLORES-MIRELES, A. L., WALKER, J. N., CAPARON, M. e HULTGREN, S. J. **Urinary tract infections: Epidemiology, mechanisms of infection and treatment options**. *Nature Reviews Microbiology*, 13 (2015) 269–284.
14. KOLMAN, K. B. **Cystitis and Pyelonephritis: Diagnosis, Treatment, and Prevention**. *Primary Care - Clinics in Office Practice*, 46 (2019) 191–202.
15. GEERLING, S. E. **Clinical Presentations and Epidemiology of Urinary Tract Infections**. *Microbiology Spectrum* 4, (2016).
16. SMELOV, V., NABER, K. e BJERKLUND JOHANSEN, T. E. **Improved Classification of Urinary Tract Infection: Future Considerations**. *European Urology, Supplements*, 15 (2016) 71–80.
17. FOXMAN, B. **Urinary tract infection syndromes. Occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden**. *Infectious Disease Clinics of North America*, 28 (2014) 1–13.
18. FOXMAN, B. **The epidemiology of urinary tract infection**. *Nature Reviews Urology*, 7 (2010) 653–660.
19. LIANG, S. Y. e CAMINS, B. C. **Urine Culture and Uncomplicated Cystitis: A Bigger Picture?** *Annals of Emergency Medicine*, 73 (2019) 308–309.
20. BONAT G. *et al.* **European Association of Urology Guidelines on Urological Infections**. *EAU Guidel.* (2018) 1–66.
21. COLGAN, R. e WILLIAMS, M. **Diagnosis and Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis**. 84 (2011) [Consultado a 25 de março de 2020] Disponível em: www.aafp.org/afp/AmericanFamilyPhysician771
22. PONTRELL, S. *et al.* ***Escherichia coli* as a host for metabolic engineering**. *Metabolic Engineering*, 50 (2018) 16–46.
23. SALEHZADEH, A. e ZAMANI, H. **Characterization of (Uropathogenic) *E. coli* isolated from urinary tract infections: phylogenetic typing and distribution of virulence-associated traits**. *British Journal of Biomedical Science* 75, (2018) 40–42.

24. REITZER, L. e ZIMMERN, P. **Rapid growth and metabolism of uropathogenic escherichia coli in relation to urine composition.** *Clinical Microbiology Review* **33**, (2020).
25. SHAH, C., BARAL, R., BARTAULA, B. e SHRESTHA, L. B. **Virulence factors of uropathogenic Escherichia coli (UPEC) and correlation with antimicrobial resistance.** *BMC Microbiology* **19**, (2019).
26. COSTALES, J., ALSYOUF, M., NAPOLITAN, P., WANG, S. e HU, B. **Corynebacterium urealyticum: rare urinary tract infection with serious complications.** *The Canadian journal of urology* **26**, (2019) 9680–9682.
27. WALKER, J. N. *et al.* **Catheterization alters bladder ecology to potentiate Staphylococcus aureus infection of the urinary tract.** *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **114**, (2017) E8721–E8730.
28. CLEGG, S. e MURPHY, C. N. **Epidemiology and Virulence of Klebsiella pneumoniae.** *Microbiology Spectrum* **4**, (2016).
29. SILVA, J. M. P. *et al.* **Current aspects in the diagnosis and approach to urinary tract infection.** *Revista Médica Minas Gerais* **24**, (2014).
30. VALLÉE, M. e BRUYÈRE, F. **Urinary tract infection, what else?** *Progres en Urologie*, **28** (2018) 405–406.
31. KALINDERI, K., DELKOS, D., KALINDERIS, M., ATHANASIADIS, A. e KALOGIANNIDIS, I. **Urinary tract infection during pregnancy: current concepts on a common multifaceted problem.** *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **38** (2018) 448–453.
32. LLOYD-PRICE, J., ABU-ALI, G. e HUTTENHOWER, C. **The healthy human microbiome.** *Genome Medicine*, **8** (2016).
33. ZALEWSKA-PIATEK, B. e PIATEK, R. **Alternative treatment approaches of urinary tract infections caused by uropathogenic Escherichia coli strains.** *Acta Biochimica Polonica*, **66** (2019) 129–138.
34. WAWRYSIUK, S., NABER, K., RECHBERGER, T. e MIOTLA, **Prevention and treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance—non-antibiotic approaches: a systemic review.** *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **300** (2019) 821–828.

