

Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia



Infeções Urinárias Repetidas
Relação Hospedeiro-Patogeno

Raquel de Oliveira Simões

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2019

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



**Infeções Urinárias Repetidas
Relação Hospedeiro-Patogeno**

Raquel de Oliveira Simões

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentada à
Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

**Orientador: Professora Associada com Agregação. Professora Doutora
Elsa Anes**

2019

1. RESUMO

As infecções do trato urinário são consideradas as segundas doenças infecciosas mais comuns de qualquer sistema de órgãos na população em geral, e as mais frequentes na população feminina. Estima-se que 50% das mulheres venha a desenvolver uma ITU ao longo da sua vida e que em cerca de 30% dos casos estas se tornem recorrentes. Tal refere-se à ocorrência de pelo menos três infecções no espaço de um ano, ou de pelo menos dois episódios em 6 meses.

O agente etiológico mais comum é a *Escherichia coli* uropatogénica, isolada em 70-95% dos casos e que apresenta fatores de virulência específicos como as adesinas, os flagelos e as toxinas. Os primeiros são essenciais para que ocorra o estabelecimento inicial da infecção, permitindo que o patógeno ascenda às vias urinárias superiores e colonize o trato urinário, estando associadas à adesão e invasão do epitélio vesical.

Por outro lado, as mucosas do hospedeiro apresentam um conjunto de mecanismos de defesa imune para impedir a ligação e invasão das bactérias às células epiteliais, incluindo a produção de citocinas e a exfoliação do epitélio celular.

Existem várias situações patológicas associadas com o aparecimento de infecções urinárias repetidas sendo que nas mulheres pré-menopáusicas e sexualmente ativas, os principais fatores de risco são a prática frequente de atividades sexuais 3 ou mais vezes por semana, o uso de espermicidas para contraceção e a existência de novos ou múltiplos parceiros sexuais no último ano.

Assim sendo, é necessário proceder ao seu tratamento com o uso adequado de antibióticos. No entanto, devido ao crescente aumento no número de resistências, têm-se optado por outras estratégias de profilaxia e prevenção tais como a imunoterapia, produtos à base de arando vermelho, probióticos e estrogénios vaginais.

Dado que as ITUs provocam um largo espectro tanto de problemas de saúde como económicos, torna-se de extrema importância avaliar novos e promissores métodos de diagnóstico, terapêuticos e preventivos, de modo a que o número de infecções e suas recorrências seja cada vez menor, melhorando a qualidade de vida individual e a própria saúde pública.

Palavras-chave: Infecções urinárias repetidas, *Escherichia coli* Uropatogénica, suscetibilidade feminina, antibióticos, profilaxia

2. ABSTRACT

Urinary tract infections are considered to be the second most common infectious diseases of any organ system in the general population, and the most common in the female population. It is estimated that 50% of women will develop a UTI in their lifetime and about 30% of the cases will become recurrent. This refers to the occurrence of at least three infections within a year, or at least two episodes within 6 months.

The most common etiological agent is Uropathogenic *Escherichia coli*, isolated in 70-95% of cases and presenting specific virulence factors such as adhesins, flagella and toxins. The former are essential for the initial establishment of the infection, allowing the pathogen to ascend to the upper urinary tract and colonize the urinary tract, being associated with adhesion and invasion of the bladder epithelium.

On the other hand, host mucosae have a set of immune defense mechanisms to prevent the binding and invasion of bacteria to epithelial cells, including cytokine production and cell epithelium exfoliation.

There are several pathological conditions associated with the onset of repeated urinary tract infections. In premenopausal and sexually active women, the main risk factors are frequent sexual activity 3 or more times a week, the use of spermicides for contraception and existence of new or multiple sexual partners in the last year.

Therefore, it is necessary to treat them with the appropriate use of antibiotics. However, due to the increasing number of resistances, other prophylaxis and prevention strategies such as immunotherapy, cranberry products, probiotics and vaginal estrogen have been chosen.

Given that UTIs cause a broad spectrum of both health and economic problems, it is of utmost importance to evaluate new and promising diagnostic, therapeutic and preventive methods, so that the number of infections and their recurrences be smaller and smaller, improving individual quality of life and public health itself.

Key words: Repeated urinary tract infections, Uropathogenic *Escherichia coli*, female susceptibility, antibiotics, prophylaxis

3. AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, não podia deixar de agradecer à minha orientadora, a Professora Elsa Anes, por toda a disponibilidade, prontidão, interesse e ajuda prestada na elaboração desta monografia.

Obrigada também a todos os colegas e amigos da faculdade que se cruzaram comigo nesta jornada e que contribuíram de alguma forma para o concretizar de mais um objetivo, assim tudo se torna mais fácil. Um agradecimento especial às melhores amigas que podia ter conhecido, Adriana e Madalena.

Aos meus pais, Paula e Paulo, por me possibilitarem a experiência destes 5 anos de curso. Obrigada por acreditarem em mim, pela motivação, sabedoria e ajuda.

Ao meu irmão Gonçalo, agradeço a companhia e paciência.

À minha avó Orlanda, por me ter acolhido durante os anos de faculdade, pelo apoio, conselhos e presença constante. Agradeço a paciência, esforço e preocupação em todos os aspetos da minha vida.

Ao meu namorado Serafim, obrigada pela motivação, ajuda e total disponibilidade. Pela paciência e compreensão nos momentos de crise e companhia em todas as ocasiões.

Aos restantes familiares e amigos envolvidos, obrigada por estarem presentes.

Por último, ao Hércules, o amigo de 4 patas que esteve sempre ao meu lado nos fins-de-semana de escrita e ao longo de 5 anos felizes.

4. ÍNDICE

1. Resumo	2
2. Abstract	3
3. Agradecimentos	4
4. Índice	5
5. Índice de figuras	7
6. Índice de tabelas	8
7. Abreviaturas e siglas	9
8. Introdução	10
9. Objetivos.....	12
10. Materiais e métodos.....	13
11. Infecções urinárias repetidas.....	14
11.1. Definição.....	14
11.2. Etiologia	15
11.3. Epidemiologia	17
11.4. Patogênese da infecção.....	19
11.4.1. Estratégias e fatores de virulência do patógeno	20
11.4.1.1. Adesinas	21
11.4.1.2. Toxinas	25
11.4.1.3. Sideróforos.....	25
11.4.1.4. Flagelos	26
11.4.1.5. Comunidades bacterianas intracelulares (CBIs)	26
11.4.1.6. Ilhas de patogenicidade.....	27
11.4.1.7. “Covert pathogenesis”	27
11.4.1.8. Outros	28
11.4.2. Modos de defesa do hospedeiro	29
11.4.2.1. Mecanismos envolvidos	30
11.5. Fatores de risco.....	33
11.5.1. Situações patológicas associadas	34
11.5.2. Suscetibilidade na mulher	36
11.6. Manifestações clínicas e diagnóstico.....	39
11.7. Tratamento empírico	40
11.8. Tratamento profilático.....	42
11.8.1. Antibioterapia	43
11.8.1.1. Profilaxia antibiótica contínua.....	43
11.8.1.2. Profilaxia antibiótica pós-coito.....	45

11.8.1.3. Profilaxia antibiótica autoinstituída	45
11.8.2. Imunoterapia	47
11.8.2.1. Uro-vaxom®.....	47
11.8.2.2. Urovac®.....	47
11.8.3. <i>Cranberries</i>	49
11.8.4. Estrogénios	50
11.8.5. Probióticos à base de <i>Lactobacillus</i>	51
11.8.6. Outros	52
11.8.6.1. Angocin®	52
11.8.6.2. Acupuntura.....	52
11.8.6.3. D-manose	52
11.8.6.4. Ácido hialurónico	52
11.8.6.5. RGHP.....	53
12. Perspetivas futuras	54
13. Conclusão	55
14. Referências bibliográficas.....	57

5. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Comparação entre as bactérias uropatogénicas responsáveis por cistites não complicadas de mulheres na comunidade nos anos de 2008 e 2010	16
Figura 2: Incidência de infeções urinárias repetidas não complicadas por grupo etário.....	18
Figura 3: Fatores e estratégias de virulência adotados pela E.coli	20
Figura 4: Esquema representativo de como as proteínas FimB e FimE orientam o elemento fimS.....	23
Figura 5: Fatores de virulência encontrados nos isolados pesquisados	24
Figura 6: Modo de entrada e libertação da UPEC a partir de células epiteliais da bexiga ...	32

6. ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Fatores que predispõem a infecções urinárias complicadas	34
Tabela 2: Dose e frequência antibiótica utilizadas para tratamento empírico de infecções urinárias	40
Tabela 3: Dose e frequência antibiótica utilizadas na profilaxia contínua.....	44
Tabela 4: Dose antibiótica utilizada na profilaxia pós-coito	45
Tabela 5: Dose e frequência antibiótica utilizadas na profilaxia antibiótica autoinstituída	46

7. ABREVIATURAS E SIGLAS

CBIs: Comunidades Bacterianas Intracelulares, do inglês *Intracellular Bacterial Communities*

CMVs: Corpos Multivesiculares, do inglês *Multivesicular bodies*

DAMPs: Padrões moleculares associados a dano/perigo, do inglês *Danger/damage-associated molecular patterns*

E. coli: *Escherichia coli*

ESP: *E. coli Common Pilus*

ExPEC: *E. coli* patogênica extraintestinal, do inglês *Extra-intestinal pathogenic E. coli*

FNC-1: Fator Necrosante Citotóxico-1, do inglês *Cytotoxic Necrotizing Factor-1*

Iha: Adesina Homóloga do Gene Regulado pelo Ferro, do Inglês *Iron-Regulated Gene Homologue adhesin*

Ig: Imunoglobulina, do inglês *immunoglobulin*

IL: Interleucina, do inglês Interleukin

ITU: Infecção do Trato Urinário, do inglês *Urinary Tract Infection*

IUR: Infecção Urinária de Repetição, do inglês *Recurrent Urinary Tract Infection*

LPS: Lipopolissacáridos, do inglês *Lipopolysaccharides*

NFKB: Fator nuclear kappa B, do inglês *Nuclear Factor kappa B*

PAMPs: Padrões moleculares associados ao patógeno, do inglês *Pathogen-associated molecular patterns*

PRRs: Recetores de reconhecimento de padrões, do inglês *Pattern recognition receptors*

TLR: Recetores do tipo *Toll*, do inglês *Toll-like Receptors*

UPEC: *Escherichia coli* Uropatogênica, do inglês *Uropathogenic Escherichia coli*

VILs: Vesículas Intraluminais, do inglês *intraluminal vesicals*

8. INTRODUÇÃO

As infecções do trato urinário (ITUs) são consideradas as segundas doenças infecciosas mais comuns de qualquer sistema de órgãos na população em geral, e as mais frequentes na população feminina, constituindo cerca de 25% do total de infecções (1–4). Estima-se que 50% das mulheres venha a desenvolver uma ITU ao longo da sua vida e que um terço reporte pelo menos uma infecção urinária sintomática até aos 24 anos (3,5–9).

Estas infecções podem ser classificadas em ITUs inferiores (cistites), onde a presença de bactérias se limita à bexiga, ou ITUs superiores (pielonefrites), que afetam a pélvis e o parênquima renal (4). Por outro lado, são categorizadas em complicadas, no caso de existirem sob condições de disfunção do aparelho urinário, ou em não complicadas, que usualmente afetam indivíduos saudáveis sem nenhuma anomalia fisiológica. Assim, torna-se importante detetar possíveis disfunções estruturais ou funcionais e fatores de risco modificáveis, encontrados sobretudo em mulheres devido à sua anatomia característica, que predisponham a uma melhor colonização bacteriana (1,2,6,9–12).

Em cerca de 30% dos casos, as infecções urinárias tornam-se recorrentes (1,6–8,13,14). Tal refere-se à ocorrência de pelo menos três infecções no espaço de um ano, ou de pelo menos dois episódios em 6 meses, podendo dividir-se em recidivas ou reinfeções, sendo as últimas as predominantemente encontradas na prática clínica em mulheres (3,5,14,15).

Para o tratamento de infecções urinárias de repetição (IURs), tal como para as ITUs, são prescritos antibióticos. Estes também podem ser utilizados eficazmente como profilaxia, administrando-se doses baixas durante vários meses, de forma a reduzir o risco de recorrência de infecções urinárias na população feminina (1,2,12–15). No entanto, o seu uso repetitivo é um importante fator para o desenvolvimento de certos efeitos adversos, como alergias, e mais alarmante, multirresistências bacterianas, dado que a suscetibilidade aos antibióticos tem vindo progressivamente a diminuir (1,2,7,13,14,16).

Entre estas resistências, encontram-se as verificadas pelo aumento da prevalência da *Escherichia coli* (*E.coli*) resistente a vários fármacos antimicrobianos. Este é o agente etiológico mais comum em 75% dos casos, em particular a *Escherichia coli* Uropatogénica (UPEC) que expressa fatores de virulência específicos, como as fímbrias, que promovem a adesão bacteriana ao uro-epitélio do hospedeiro. Por esta razão, tem-se procurado adotar uma conduta na prática clínica que não envolva o uso de antibióticos, que nesta patologia continuam a ser muitas vezes dados empiricamente (1,3,6,7,13–17).

As IURs têm então um impacto bastante significativo na qualidade de vida dos doentes, levando a situações de morbilidade e contribuindo para custos elevados em saúde

devido a consultas médicas frequentes, prescrição de antibióticos e absentismo laboral (5,10,18).

Sendo assim, é de extrema importância avaliar as causas, tanto do hospedeiro como do patógeno, que predispõem à recorrência de infecções urinárias, nomeadamente fatores de risco na mulher e fatores de virulência bacterianos, e identificar novas estratégias não antibióticas eficazes e sustentáveis para a prevenção de IURs para que, partindo de um bom diagnóstico, não sejam criadas ainda mais resistências (1–3,7,18).

9. OBJETIVOS

A elaboração da presente monografia tem como finalidade fazer uma revisão geral do estado-da-arte acerca da temática das infecções urinárias de repetição, especialmente na população feminina.

Para isso, definiram-se como objetivos principais: (1) entender quais os mecanismos patogênicos que estão frequentemente descritos e implicados no desenvolvimento deste tipo de infecções, nomeadamente (A) as estratégias de virulência dos patógenos que permitem que a recorrência de cistites agudas seja cada vez mais predominante e (B) os mecanismos de defesa do hospedeiro; (2) averiguar quais os principais fatores de risco que possam precipitar o surgimento de uma infecção urinária repetida, tendo como foco as situações patológicas na mulher; e, finalmente, (3) relativamente à terapêutica, a eficácia do tratamento profilático e outras medidas de prevenção, e as novas propostas terapêuticas para esta condição patológica.

Por outro lado, definiram-se objetivos secundários tais como caracterizar as cistites agudas recorrentes em termos etiológicos e epidemiológicos, analisar quais as manifestações clínicas mais comuns, rever de que forma é possível chegar ao diagnóstico de uma IUR e, através de *guidelines* da prática clínica, apresentar o tratamento comum preconizado para esta doença. É também alvo deste trabalho entender quais as perspetivas futuras que advêm destas infecções.

10. MATERIAIS E MÉTODOS

Para a elaboração desta monografia procedeu-se à pesquisa, análise, compreensão e síntese de variados artigos científicos indexados a diferentes plataformas de dados, tais como *PubMed* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), *Elsevier* (<https://www.elsevier.com/>), *Scopus* (<https://www.scopus.com/home.uri>) e *B-ON* (<https://www.b-on.pt/>).

Foram analisados artigos de revisão, originais, revisões sistemáticas, meta-análises e revisões e normas de orientação clínica publicados entre os anos de 1998 e 2019, quer em língua portuguesa quer em língua inglesa.

Para tal, foram utilizadas as seguintes palavras-chave: “Recurrent Urinary Tract Infections and review”, “Urinary Tract Infections”, “Recurrent Urinary Tract Infections and Incidence/ Prevalence/ Epidemiology”, “Recurrent Urinary Tract Infections and Etiology”, “Recurrent Urinary Tract Infections and Definition”, “Uropathogenic *Escherichia coli*”, “Recurrent Urinary Tract Infections and Pathogenesis/ Virulence Factors/ Host Defense”, “Recurrent Urinary Tract Infections and Risk Factors/ Susceptibility”, “Recurrent Urinary Tract Infections and Diagnosis”, “Recurrent Urinary Tract Infections and Treatment/ Management/ Uro-Vaxom/ Cranberries/ Prevention/ Prophylaxis”.

Toda a pesquisa bibliográfica e a elaboração da monografia em questão foram realizadas de 29 de Março de 2019 a 3 de Agosto de 2019.

11. INFEÇÕES URINÁRIAS REPETIDAS

11.1. DEFINIÇÃO

Atualmente, o significado de infecções urinárias de repetição permanece em debate, não havendo um consenso quanto à sua definição universal (5,19). Os elementos mais utilizados para as descrever são os sintomas urinários, o isolamento bacteriano em cultura pura, as espécies bacterianas causais e número de ITUs por ano, sendo o intervalo de tempo entre infecções e as culturas negativas intervenientes menos frequentes (19).

De acordo com as *guidelines* da Associação Europeia de Urologia, uma IUR é definida como “a ocorrência de pelo menos 3 episódios de infecção não complicada nos 12 meses anteriores com cultura de urina positiva ($>10^3$ CFU/mL)” (7). Porém, é normalmente definida apenas como a existência de pelo menos 3 episódios sintomáticos de ITU nos últimos 12 meses ou de pelo menos 2 episódios nos últimos 6 meses (5,13,15).

As IURs ou infecções urinárias recorrentes são infecções sintomáticas que precedem a resolução clínica completa de uma ITU anterior (9,20,21). Podem ser classificadas como reinfecções ou reincidências/recidivas (2,9,20–22).

A recidiva refere-se a uma infecção causada pelo mesmo organismo implicado numa ITU anterior, que ocorre 1 a 2 semanas depois de ter sido feito tratamento adequado para a infecção original (2,8,20–23). Assim, indica que a mesma estirpe bacteriana conseguiu persistir no trato urinário apesar de uma boa resposta clínica ao tratamento, podendo a bactéria ser cultivada na urina 2 semanas após ter sido iniciada a terapêutica ajustada à sensibilidade (9,23).

Pelo contrário, considera-se uma reinfecção quando estamos perante uma IUR causada por um microrganismo diferente ou pelo agente patogénico isolado anteriormente, que surge em mais de 2 semanas após ter sido feito tratamento adequado ou após cultura interveniente estéril (2,8,9,20–23). É mais comum a ocorrência de uma IUR por reinfecção do que por recidiva, sendo a sua maior parte causada por fontes extra-urinárias, como o reto ou a vagina (2,8,24).

Tanto a reinfecção como a recidiva podem estar relacionadas com uma terapêutica inadequada, pelo que é importante determinar qual o tipo de IUR e fazer a diferenciação entre os seus aspetos característicos, dado que isso terá consequências a nível do tratamento a adotar (23).

11.2. ETIOLOGIA

As IURs não complicadas são maioritariamente causadas por reinfeção, onde a bactéria uropatogénica inicial persiste na flora fecal depois de ter sido eliminada do trato urinário e, conseqüentemente, recoloniza a vagina, uretra e bexiga por via ascendente, desencadeando uma nova infeção (4,12,18,20,25). No entanto, também podem ocorrer por reemergência da bactéria a partir de reservatórios intracelulares de colónias existentes nas células uroepiteliais (8,15,21).

O agente etiológico mais comum das IURs é a *Escherichia coli*, isolada em 70-95% dos casos (11,20). Esta é uma bactéria gram negativa, usualmente comensal do cólon distal, que apresenta 4 grupos filogenéticos diferentes: A, B1, B2 e D. Os dois primeiros referem-se maioritariamente a estirpes comensais, enquanto os dois últimos estão relacionados com estirpes virulentas extraintestinais, também designadas de *E.coli* patogénica extraintestinal (ExPEC). Entre estas, encontra-se a *E. coli* Uropatogénica (UPEC), que apresenta fatores de virulência específicos (6,22,26).

A maioria das restantes infeções é causada pelo *Staphylococcus saprophyticus*, um patógeno gram positivo isolado em 10-15% dos casos e mais comum de ser encontrado em mulheres jovens; *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* e *Enterococcus faecalis*. Também podem estar presentes outros microrganismos como *Citrobacter*, *Pseudomonas* e *Enterobacter* (6,8,12,18,21,25,27).

Num estudo levado a cabo durante os meses de abril e junho de 2008, onde o objetivo era “conhecer a prevalência e a suscetibilidade aos antibióticos dos agentes patogénicos mais frequentes em cistites não complicadas de mulheres na comunidade”, foram isoladas 446 estirpes bacterianas, a partir de urinas provenientes de 13 Laboratórios de Análises Clínicas de Portugal. Os resultados obtidos demonstraram que a *Escherichia coli* foi prevalente em 73,3% dos casos, valor que traduz concordância com o facto de este microrganismo estar descrito como presente na urina em pelo menos 70% dos isolados. Em 15,9% das urinas foram identificadas outras bactérias de Gram negativo tais como *Proteus mirabilis* (encontrado maioritariamente em mulheres com mais de 50 anos), *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter koseri*, *Morganella morganii*, *Raoultella planticola*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter lwoffii*. Já em 10,1% das urinas, foram identificadas bactérias de Gram positivo, sendo o *Staphylococcus saprophyticus* a espécie maioritária (2,7%) e predominante em mulheres com idade inferior ou igual a 50 anos (Ver **Figura 1-A**) (17).

Em 2011 foi realizado outro estudo com o objetivo de “avaliar a evolução da resistência aos antibióticos, em bactérias isoladas de urinas de mulheres com cistites não

complicadas na comunidade”. Comparativamente a 2008, as culturas de urina de 2010 confirmaram que a etiologia das ITUs não complicadas se mantinha, havendo, no entanto, um aumento de espécies de *Klebsiella* e uma diminuição dos isolados de *Proteus* (Ver **Figura 1-B**) (10).

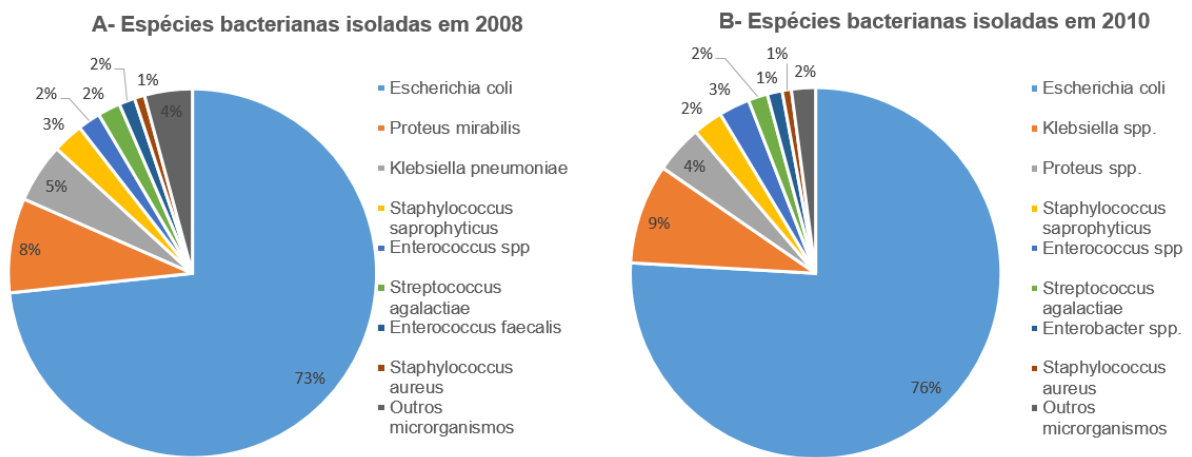


Figura 1: Comparação entre as bactérias uropatogênicas responsáveis por cistites não complicadas de mulheres na comunidade nos anos de 2008 e 2010 (Adaptado de (10,17)).

11.3. EPIDEMIOLOGIA

A incidência das ITUs na população geral e saudável é de 30 afetados em 1000 pessoas (7). Entre estes, o risco de terem uma infecção do trato urinário não complicada é cerca de 50 vezes mais elevado em mulheres adultas do que nos homens, sendo que aproximadamente 80% de todas estas infeções ocorrem em mulheres (1,3,14). A recorrência de infeções do trato urinário é, também, uma condição mais comum de suceder em mulheres, especialmente em idades inferiores a 65 anos, tendo uma incidência de 1 em 1000 (28).

Estima-se que cerca de 50% da população feminina tenha pelo menos 1 episódio de ITU durante a sua vida, e que 20 a 35% destas mulheres experiencie pelo menos uma IUR dentro de 3 a 6 meses (1,3,8,14,21,22,24,29). Esta possibilidade é maior (cerca de 70%) se alargarmos o período de tempo até um ano (7). Por outro lado, 50% das mulheres que tenham 2 episódios de cistite em 6 meses irão sofrer outra recorrência (24). Já no caso de IURs crónicas, a probabilidade de ocorrência é de 5% (22).

Estes valores podem ser traduzidos pelo número de episódios de cistites agudas por pessoa por ano, que é de 0,5 nas mulheres jovens sexualmente ativas e de 0,07 nas mulheres pós-menopausa (3,8). É de salientar que 1 em cada 3 mulheres irá ter uma ITU diagnosticada e tratada antes dos 24 anos (3,9,30).

Um estudo realizado em mulheres universitárias que tinham experienciado uma primeira ITU, mostrou que 27% destas tiveram pelo menos um episódio de recorrência confirmada por urocultura nos 6 meses seguintes, e 2,7% tiveram ainda um segundo episódio no mesmo período de tempo (9,12). Noutro estudo, realizado em mulheres com idades compreendidas entre os 17 e os 82 anos, sugeriu-se que as cistites recorrentes devido a infeções por *E. coli* ocorreriam no espaço de 1 ano em 53% das mulheres com idades superiores a 55 anos e em 36% das mulheres mais novas, sendo que a maioria dos casos deu-se logo 3 meses após a infeção inicial (12,21).

Numa pesquisa de base populacional realizada em 2424 mulheres, 37% reportou ter tido pelo menos uma infeção do trato urinário ao longo da sua vida. Destas, 79% afirmaram já ter tido mais do que um episódio de ITU na sua vida e 57% teve pelo menos 3 ocorrências. 3% do total de inquiridas relatou ter experienciado ITU repetidas (31).

Um estudo de coorte realizado com o intuito de determinar a incidência e as características de mulheres entre os 18 e os 64 anos com ITUs recorrentes não complicadas, identificou 48283 mulheres que satisfaziam estas condições num total de 47337422, sendo a incidência de 1 em 1000. Os resultados obtidos foram analisados de acordo com a faixa etária, onde se verificou que a incidência era maior em mulheres entre

os 18 e os 34 anos e entre os 55 e os 64 anos, verificando-se uma distribuição em forma de “J” (Ver **Figura 2**) (32).

Por outro lado, foi demonstrado que a taxa de ocorrência de infecções do trato urinário varia também com a época sazonal, havendo um pico de incidência nos meses de verão, e um decréscimo nesse valor nos meses de inverno (33).

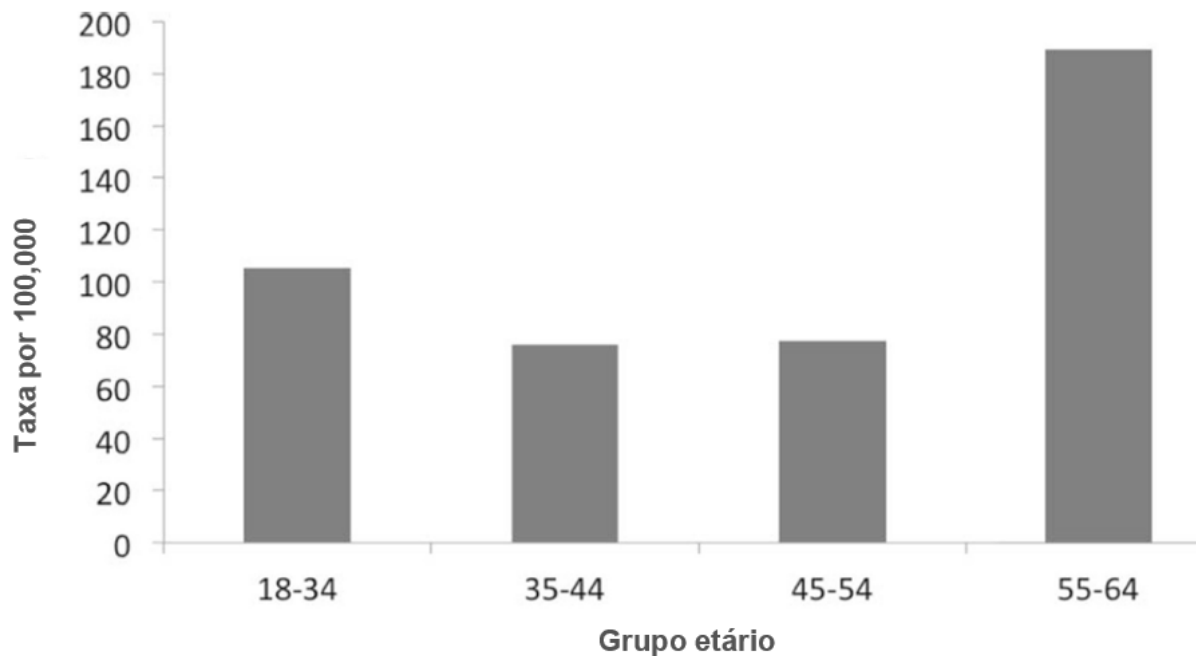


Figura 2: Incidência de infecções urinárias repetidas não complicadas por grupo etário (Adaptado de (32) com permissão).

11.4. PATOGÉNESE DA INFEÇÃO

Para que se estabeleça uma cistite, é essencial haver ligação da bactéria ao urotélio com eventual posterior internalização. À medida que se dá este processo, é desencadeada uma resposta inflamatória por parte do hospedeiro, resultando na produção de diferentes mediadores inflamatórios. Seguidamente, dá-se a ativação de células e proteínas do sistema imunitário que migram para o foco da infecção com o intuito de erradicarem as bactérias. Como resultado desta resposta inflamatória verifica-se dano tecidual e ocorre uma ITU (34).

De outra forma, pode dizer-se que da complexa interação entre os fatores de virulência intrínsecos bacterianos e as defesas do hospedeiro pode advir uma infecção do trato urinário (27,35,36).

Assim, o processo patogénico da IUR divide-se em 3 etapas: colonização, adesão e invasão (22). A colonização, etapa inicial crítica tanto na patogénese da ITU aguda como da recorrente, é determinada pelas características bacterianas específicas de adesão ao epitélio urogenital, pela coletânea de recetores localizados à superfície epitelial e pelos fluidos circundantes (26,27).

Foi demonstrado que mulheres que sofrem de IUR têm uma maior frequência e magnitude de colonização vaginal com *E.coli* comparativamente às que nunca sofreram uma infecção urinária. A observação ao microscópio do exsudado vaginal deste tipo de mulheres demonstra que as células epiteliais apresentam também um maior nível de aderência bacteriana (37).

11.4.1. ESTRATÉGIAS E FATORES DE VIRULÊNCIA DO PATOGENO

A maioria dos uropatogénios, como a *Escherichia coli* Uropatogénica, são originários da flora retal, colonizando a zona uretral e periuretral, ascendendo depois até à bexiga (26,37,38). O facto de existirem como comensais no cólon, confere-lhes vantagens relativamente a outros microrganismos, além de serem dotadas de mecanismos que lhes permitem evadir o sistema imunitário do hospedeiro (35).

Muitos estudos têm demonstrado que certas variantes de *E.coli* estão especialmente adaptadas para colonizar e persistir no trato urinário de um hospedeiro saudável. Possuem um ou mais fatores específicos de urovirulência que medeiam a ligação às células epiteliais, iniciam a colonização da bexiga ou rim, promovem respostas inflamatórias e capacitam a proliferação e invasão do trato urinário (16,33,35).

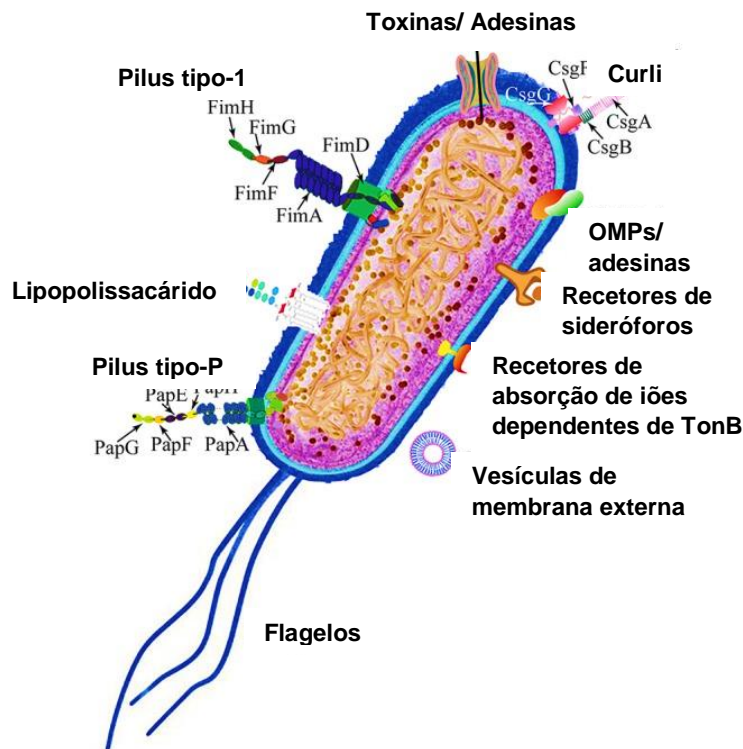


Figura 3: Estratégias de virulência adotadas pela *E.coli* uropatogénica (Adaptado de (36) com permissão).

A UPEC consegue colonizar a bexiga ao fazer uso de uma variedade de fatores de virulência que desempenham um papel essencial na patogénese da infeção urinária. Entre eles incluem-se componentes estruturais de superfície como cápsula, flagelos, vesículas da membrana externa, pili, curli, adesinas não-pilus ou fímbrias e proteínas da membrana externa (OMPs). Por outro lado, possui componentes secretores tais como toxinas, sistemas de secreção e recetores de captação de ferro dependentes de TonB, incluindo os recetores de sideróforos.

Até ao momento, foram identificados 29 genes de fatores de virulência em *E. coli* (27). Entre eles, encontram-se os de cariz estrutural como as fímbrias, pili, lipopolissacárido e flagelos, e os de cariz secretor como as toxinas e os sistemas de aquisição de iões (Ver **Figura 3**). Ambos os tipos contribuem para a capacidade da UPEC causar infeção no hospedeiro, ainda que a sua destreza para aderir ao epitélio das células do trato urinário represente o determinante mais importante na sua patogenicidade (36,39).

11.4.1.1. ADESINAS

As bactérias uropatogénicas, como a UPEC, aderem à superfície do epitélio do trato urinário por meio de estruturas de adesão, as adesinas, também conhecidas como pili ou fímbrias, que reconhecem recetores de células hospedeiras no epitélio escamoso modificado da vagina, periuretra e uretra distal e no epitélio de transição da uretra proximal, bexiga e ureteres (22,26,27,37).

São essenciais para que ocorra o estabelecimento inicial da infeção, permitindo que o patógeno ascenda às vias urinárias superiores e que ocorra colonização do trato urinário. Estão associadas maioritariamente à adesão e invasão do epitélio vesical (16,35,37,39).

A sua estrutura comum contém uma haste que se prolonga a partir da superfície da bactéria, com uma extremidade constituída por proteínas, que normalmente conferem a especificidade da adesina para a ligação ao recetor (26).

Entre as muitas adesinas, as mais prevalentes são as fímbrias P (operação *pap*) e as fímbrias Tipo-1 (operação *fim*) (16,22,26,33,35,36). Em isolados de UPEC, a operação *fim* é constitutivo enquanto a operação *pap* faz parte de ilhas de patogenicidade responsáveis também por outros fatores de virulência (36). As operações codificam todos os genes necessários para a união de fímbrias, incluindo subunidades estruturais e proteínas que ajudam na sua secreção (39).

As fímbrias P são formadas por seis subunidades diferentes que estão organizadas em dois subconjuntos distintos: a ponta do *fibrillum* e a haste do pilus. Na extremidade distal, a ponta do *fibrillum* é composta por uma adesina PapG, seguida pelas subunidades PapF e PapE. Já a haste do pilus, é dotada de mais de 1000 cópias da subunidade PapA, sendo que é a subunidade adaptadora PapK que a conecta às restantes subunidades acima referidas (Ver **Figura 3**) (36). Estas fímbrias ligam-se às células hospedeiras por meio da extremidade da adesina, codificada por *papG*, que por sua vez se liga a glucoesfingolípido da superfície da membrana celular. *In vitro*, verificou-se que a ligação de vários tipos de

fímbrias P a células uroepiteliais resultava na libertação de citoquinas e eventos de sinalização via ceramida (6,26,39,40).

Já as fímbrias tipo-1, que medeiam a invasão do epitélio da bexiga, são quase universais tanto em UPEC como em *E. coli* não patogénica, sendo também comuns noutras espécies de enterobactérias. Estas fímbrias são constituídas por mais de 1000 cópias de FimA, a pilina maior, que dá origem à haste do pilus tipo-1, enquanto na extremidade distal a ponta do pilus contém a adesina FimH, seguida de cópias únicas das subunidades FimG e FimF (26,36).

Nas UPECs, as fímbrias tipo-1 utilizam as glicoproteínas manosiladas de uroplaquina das células hospedeiras, para se ligarem por meio da molécula de adesina, a proteína FimH, num modo dependente do rearranjo do citoesqueleto de actina do hospedeiro. Esta proteína, também denominada de invasina, interage diretamente com os recetores do hospedeiro e facilita a adesão e invasão bacteriana na superfície do epitélio da bexiga. Esta característica permite proporcionar a internalização de bactérias nas células epiteliais, onde a *E. coli* se consegue replicar e escapar aos mecanismos de defesa do hospedeiro, subsistindo por longos períodos (6,26,27,35–37,39).

A FimH também tem um papel importante no que diz respeito à modulação da apoptose em células epiteliais e nos mecanismos de replicação intracelular citoplasmática, pelo que é um fator determinante na invasão do epitélio vesical e virulência. Quando FimH não está presente, o uroepitélio é capaz de eliminar as colónias de *E.coli* através da sua expulsão e de mecanismos de resposta imunitária do tipo celular (6,35).

Por outro lado, a expressão de pili tipo-1 é estritamente controlada pela variação de fases, que alterna reversivelmente entre a forma ativa e a sua perda. A expressão destas fímbrias está sob o controlo de um promotor, localizado num elemento invertível a montante dos genes de interesse, que quando se encontra na orientação correta (no sentido de *fimA*), denominado 'ON', transcreve os genes fimbriais e estas fímbrias são sintetizadas. Na orientação oposta "OFF", a expressão e produção destas não ocorre. Nas UPECs, a orientação do promotor é controlada por enzimas recombinase múltiplas, como a FimB e a FimE, que são codificadas a montante do operão, existindo ainda a IpuA e a IpbA. As vias moleculares, que estão envolvidas na troca reversível entre as fases "ON" e "OFF", são estritamente reguladas por sinais ambientais no trato urinário, como pH ácido e condições de crescimento em concentrações salinas específicas (Ver **Figura 4**) (36,39,41,42).

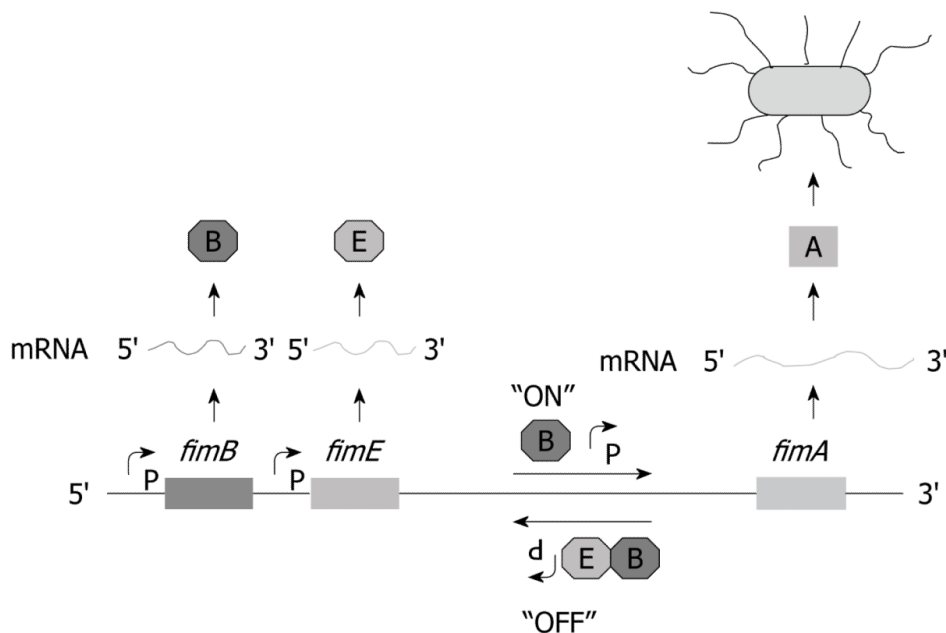


Figura 4: Esquema representativo de como as proteínas FimB e FimE orientam o elemento *fimS* (Retirado de (41) com permissão).

Um dos fatores de virulência mais importantes envolvidos na adesão é o pilus tipo-1, que é codificado por um conjunto de genes *fim* dispostos num operão. A sua expressão é controlada por um processo conhecido como variação de fases, que alterna reversivelmente entre a expressão dos pili tipo-1 (Fase-ON) e a sua perda (Fase-OFF). As células que se encontram na Fase-ON têm o promotor para o gene estrutural *fimA* num elemento de DNA invertível, denominado *fimS*, que se alinha para permitir a transcrição, enquanto que quando as células se encontram em Fase-OFF, a transcrição do gene estrutural é silenciada. A orientação do elemento invertível é controlada por duas recombinases específicas do local, FimB e FimE.

As fímbrias tipo-1 parecem ter um papel maioritariamente ativo na patogénese da cistite, enquanto as fímbrias P estão envolvidas na ocorrência de casos mais severos de ITU, como as pielonefrites (16,22,33,39). Estima-se que pelo menos 50% dos isolados de cistites contenham *E.coli* que expressam fímbrias P e que estas estão presentes em 75 a 100% dos casos de pielonefrites (27,33).

No entanto, também é possível encontrar as adesinas Dr, sobretudo em UPEC, que promovem ligação ao fator de aceleração-decaimento, mediando a invasão celular (26,33).

Há também a relatar o pilus *E.coli* Common Pilus (ECP) (gene *ecpA*), que medeia a ligação das várias estirpes comensais e/ou patogénicas de *E.coli* aos enterócitos, caracterizando-se por ser fulcral para a virulência de estirpes enteropatogénicas (16,35).

Num estudo conduzido em Portugal, entre Fevereiro e Março de 2010, onde um dos objetivos era conhecer a etiologia da infeção urinária na comunidade, realizou-se uma pesquisa em 170 isolados de cistites causados por *E.coli*, a nível dos genes *ecpA* (ECP pilus), *fimH* (adesina das fímbrias tipo-1) e *papC* (componente do sistema pili *pap*).

Verificou-se a presença de *fimH* em 79,41% dos casos totais e de *ecpA* em 82,94%. Quando em simultâneo, observou-se a deteção de *fimH* e *ecpA* em 49,41% dos isolados e de 18,24% quando se encontravam os três presentes. Apenas 5,3% não possuía nenhum dos fatores de virulência em estudo. Face aos elevados valores verificados para o pilus ECP, os autores concluíram que este parece ter um papel essencial na manutenção de *E.coli* tanto na mucosa intestinal como no sistema urinário, permitindo o seu reconhecimento como sendo estirpes comensais e, desta maneira, a evasão ao sistema imunitário (16).

Noutro estudo realizado também em 2010, com o objetivo de avaliar os determinantes genéticos de virulência e qual a sua repercussão na interação entre o agente e o hospedeiro, verificou-se que os mais encontrados eram as adesinas fimbriais tipo-1 (56%) e o pilus ECP (52%), seguidos do gene *iucC* (44%) e depois pelas fímbrias tipo P (16%), associadas a infeções urinárias graves (Ver **Figura 5**). Neste estudo houve predominância de estirpes de *E.coli* do grupo filogenético comensal A, onde se encontraram o maior número de isolados com os genes *fimH* e *ecpA*, comparativamente aos grupos B2 e D. Já o gene *papC* foi encontrado apenas em *E.coli* do grupo A. Este facto pode sugerir que as estirpes do grupo A, outrora consideradas comensais, poderão ser dotadas de vantagens adaptativas relativamente às estirpes do grupo B2 e D, que são as efetivamente tidas como patogénicas (35).

Na patogénese de infeções urinárias causadas por outras espécies bacterianas como *Proteus*, *K. pneumoniae* e *S. saprophyticus*, existem mecanismos de adesão diferentes (27).

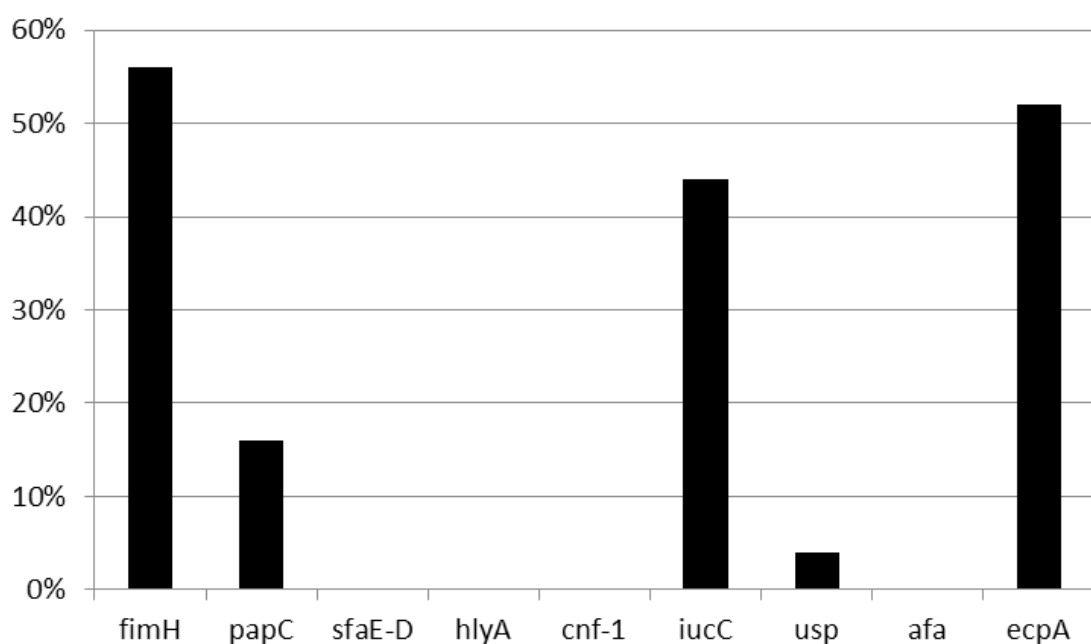


Figura 5: Fatores de virulência encontrados em 25 isolados de *E.coli* (Retirado de (35)).

11.4.1.2. TOXINAS

O Fator Necrosante Citotóxico-1 (FNC-1) está associado à ITU e à prostatite, causando inflamação pronunciada da bexiga dado que leva à ativação constitutiva das GTPases da família Rho da célula hospedeira, produzindo um fenótipo de células gigantes multinucleadas pelos rearranjos provocados no citosqueleto de actina (26,39). O FNC-1 está implicado na aderência, invasão e apoptose de células da bexiga, podendo levar à sua exfoliação (39).

Dentro deste grupo de determinantes de virulência, destacam-se também a hemolisina e os lipopolisacáridos (LPS) (33). A α -hemolisina, codificada pelo operão *hlyCABD* e associada a danos renais e cicatrizes, induz oscilações de Ca^{2+} em células epiteliais tubulares renais, potencializando assim a ascensão bacteriana e colonização de ureteres e do parênquima renal por interromper o fluxo normal de urina. Num estudo recente, a α -hemolisina foi capaz de induzir morte celular necrótica, uma resposta pró-inflamatória nas células epiteliais da bexiga, resultando em exfoliação celular e hemorragia vesical (36,39).

Já os LPS são moléculas com propriedades anfipáticas consistindo em ácidos gordos em linha com um núcleo oligossacárido que por sua vez, se liga a uma longa cadeia polissacarídea, vulgarmente denominada de antigénio O. Os seus constituintes estruturais medeiam múltiplos aspetos do ciclo de vida da UPEC, incluindo a sua habilidade para colonizar bexigas, formar reservatórios e despoletar respostas imunes inatas e adaptativas. Além disso, os LPS promovem resistência contra antibióticos hidrofóbicos (36).

É importante referir que as toxinas, adesinas, enzimas e antigénios não-proteicos como os LPS não são libertados pela UPEC como moléculas solúveis, estando sim associados a vesículas da membrana externa que saem da superfície das bactérias durante o seu crescimento. A formação destas vesículas é considerada uma maneira inteligente de proteger as toxinas bacterianas e um sistema eficiente de entrega à célula hospedeira (36).

11.4.1.3. SIDERÓFOROS

Recentemente, tem sido demonstrado que a adesina homóloga do gene regulado pelo ferro (*Iha*), uma proteína da membrana externa, constitui um determinante de virulência por mediar a aderência às células epiteliais da bexiga (26,36).

A *Iha* é um recetor de sideróforos de catecolatos e, portanto, a sua expressão aumenta sob condições de baixo teor de ferro. Os sideróforos, por sua vez, são pequenas moléculas quelantes de ferro produzidos por certas estirpes de UPEC com o intuito de

eliminar o ferro férrico (Fe^{3+}), para que esta expresse a yersiniabactina, a salmoquelina e a aerobactina. Os recetores de sideróforos requerem a existência do complexo TonB localizado na membrana citoplasmática, que permite a ligação e quelação de ferro na superfície celular, de modo a promover a sua absorção (36).

Por isso, são encontrados frequentemente sistemas de aquisição de ferro na UPEC, como o complexo TonB, dado que as condições dentro da bexiga são pobres neste ião e ele é um nutriente essencial para a sobrevivência da bactéria (26,36,39,43).

11.4.1.4. FLAGELOS

Os flagelos são estruturas de superfície amplamente distribuídos entre a família das *Enterobacteriaceae*, sendo essenciais para a motilidade bacteriana e quimiotaxia (26,39). Conferem propriedades adesivas e invasivas a certas estirpes de *E.coli*, tendo um papel chave no que diz respeito à dinâmica de formação dos biofilmes em adesão, maturação e dispersão, especialmente no que toca a promoverem a ascensão da infeção para o rim (36,39,43,44).

Tem sido proposto que a aderência e a motilidade têm funções opostas, pelo que uma bactéria não deve ser simultaneamente aderente e móbil. Para tal, tem de existir uma coordenação entre a expressão de fímbrias e a de flagelos. Para isso, o operão das fímbrias P de UPECs codifica para uma proteína, a PapX, que suprime a produção destes e outros modos de motilidade, quando em excesso (39).

11.4.1.5. COMUNIDADES BACTERIANAS INTRACELULARES (CBIs)

Após invasão do epitélio da bexiga via fímbrias tipo-1, é desencadeada uma cascata especializada de eventos moleculares nas células superficiais, resultando na multiplicação das bactérias em inclusões semelhantes a biofilmes ou pequenos *clusters*, conhecidas como Comunidades Bacterianas Intracelulares nas vias endocíticas (6,22,26,38,39,45,46). Esta replicação pode atingir as 10^5 bactérias por célula (36). Assim, a UPEC estabelece reservatórios quiescentes intracelulares nos endossomas do epitélio da bexiga (6,38,39).

Posteriormente, as CBIs amadurecem e as bactérias sofrem mudanças morfológicas, sendo dissipadas num processo conhecido como *fluxing out*, tornando-se disponíveis para novos ciclos de invasão de células vizinhas e formação de novas comunidades (22,26,36,39,45). Dentro destas, a UPEC parece estar relativamente protegida das defesas

imunológicas do hospedeiro, os neutrófilos, ou de antibióticos, levando à persistência bacteriana e, conseqüentemente, recorrência (Ver **11.4.2.1. Mecanismos Envolvidos**) (6,22,26,36,39).

11.4.1.6. ILHAS DE PATOGENICIDADE

As ilhas de patogenicidade são grandes regiões cromossômicas transferidas horizontalmente, que contêm elementos de mobilidade e virulência. De entre as várias existentes na UPEC, a PAI IIJ₉₆ é uma das maiores, contendo pelo menos 4 determinantes de urovirulência incluindo fímbrias P (*pap*), aglutinina resistente ao calor (*hra*), hemolisina (*hly*) e FNC-1 (*cnf1*) (26,39). Estima-se que certas UPECs possuam cerca de 13 (39).

11.4.1.7. “COVERT PATHOGENESIS”

Este conceito refere-se a uma situação onde o patógeno que contribui para a existência da infecção e da sua progressão ou severidade, não está presente no momento e local da doença aquando da sua ocorrência (47).

Foi demonstrado que este fenómeno se verifica com a bactéria *Gardenerella vaginalis*. Este microrganismo é um membro frequente do microbioma vaginal, particularmente em casos de vaginose bacteriana, sendo uma causa rara de infeções urinárias sintomáticas (47,48).

No estudo em causa, verificou-se que fazendo a inoculação da bexiga com *Gardenerella vaginalis*, tal processo despoletava a ocorrência de morte celular silenciosa (não inflamatória) mas acompanhada de exfoliação por parte das células que revestiam a superfície da bexiga. Dado que já era conhecido que a *E.coli* conseguia estabelecer infeções latentes em reservatórios intracelulares na bexiga, verificou-se que a exposição deste tipo de células à *Gardenerella vaginalis* resultava em exfoliação e desencadeava a recorrência de ITUs por *E.coli* intracelulares libertadas para a bexiga e neutrófilos na urina. Pelo contrário, a *Gardenerella vaginalis* era rapidamente eliminada e já não estava presente na urina aquando da emergência de *E.coli* (47,48).

Assim, esta bactéria parece atuar como um patógeno disfarçado que promove IUR por *E.coli*, sendo que as terapias destinadas a reduzir a sua colonização vaginal poderiam ser benéficas na proteção contra infeções urinárias deste tipo (47,48).

11.4.1.8. OUTROS

Outros fatores associados à colonização estão relacionados com a regulação de vias metabólicas mediadas por sistemas de sinalização de dois componentes. Estes são as principais vias de transdução de sinais pelas quais as bactérias percebem e respondem a uma ampla gama de estímulos ambientais, sendo compostos por um sensor ligado à membrana, a histidina quinase, e por um regulador da resposta citoplasmática que funciona através da regulação da expressão génica. Desta forma, eles facilitam a adaptação da UPEC no trato urinário (36).

Algumas bactérias uropatogénicas codificam ainda para as proteínas SisA e SisB que suprimem a resposta inflamatória do hospedeiro em estádios iniciais da infeção (39).

Além disso, a *E. coli* uropatogénica é capaz de modificar a enterobactina através de glicosilação, transformando-a em salmoquelina. Esta já não é reconhecida nem sequestrada pela lipocalina-2, uma proteína pertencente ao sistema de defesa do hospedeiro, que conseguiria ligar-se e sequestrar a enterobactina, tornando-a incapaz de fornecer ferro à UPEC (39).

11.4.2. MODOS DE DEFESA DO HOSPEDEIRO

As mucosas do hospedeiro apresentam um conjunto de mecanismos de defesa imune para impedir a ligação e invasão das bactérias às células epiteliais, incluindo a produção de citocinas, a depuração mucociliar, a rápida renovação celular, a exfoliação do epitélio celular e o próprio fluxo urinário. Na maioria dos casos, estas estratégias são suficientes para eliminar as bactérias e prevenir o desenvolvimento de uma infecção urinária (22,36,37).

No que diz respeito à exfoliação, este processo ocorre pela ligação de fímbrias tipo-1 da *E.coli* uropatogénica à uroplaquina-1a, uma proteína de membrana localizada nas células superficiais da bexiga. Sendo assim, é o resultado de um mecanismo semelhante à apoptose, promovido pela FimH (39). No entanto, apesar de ser um meio de defesa que promove uma resposta efetiva no que diz respeito a eliminar bactérias aderentes, expõe de igual forma o epitélio subjacente da bexiga (37,49).

O sistema imunitário inato pode responder tanto a padrões de ataque da UPEC através dos chamados padrões moleculares associados ao patógeno (PAMPs), como a moléculas derivadas de morte ou dano celular através dos chamados padrões moleculares associados a dano/perigo (DAMPs). Os recetores de reconhecimento de padrões (PRRs), recetores do tipo *Toll-like Receptors* (TLR), reconhecem-nos em células imunes especializadas, epitélios e outros tecidos, desencadeando respostas imunes inatas através de mecanismos dependentes ou não da produção de citocinas pró-inflamatórias (36,39,50–53).

Dentro desta família de recetores, o TLR4 é importante para a eliminação de bactérias e para desencadear uma resposta inflamatória na bexiga e nos rins. A sua sinalização pode ser induzida por vários mecanismos, incluindo um dependente de fímbrias P e independente de LPS e outro dependente de LPS e fímbrias tipo-1, resultando na ativação do fator de transcrição NF- κ B e na consequente expressão de genes pró-inflamatórios como a IL-6 e IL-8. Esta última, assim como o seu recetor CXCR1, são essenciais para a migração e ativação para o local de infeção de neutrófilos (39,40,44,49,51,54). Por outro lado existe também o TLR5, que reconhece flagelos e está envolvido na resposta à UPEC, resultando na produção de fatores pró-inflamatórios (39,55).

É de referir que o TLR4 e o CXCR1 são fatores implicados na consequência de doença e na suscetibilidade, respetivamente, sendo que níveis baixos de TLR4 estão associados a bacteriúria assintomática enquanto níveis baixos de CXCR1 estão associados a um aumento da incidência de pielonefrite (39).

Estudos genéticos baseados na população feminina têm vindo a demonstrar que certos polimorfismos encontrados em recetores do tipo *Toll*, nomeadamente TLR 1, 4 e 5,

estão associados a uma maior suscetibilidade da mulher à ITU e, conseqüentemente, a recorrências (56).

Também há a relatar a proteína de Tamm-Horsfall, ou uromodulina, e a IgA secretora, que estão presentes na urina e se ligam às fímbrias tipo-1, limitando por isso a interação da *E.coli* com os recetores do hospedeiro (39,42,44,55).

Outros mediadores da resposta imune inata que respondem ao estímulo dos TLR, os péptidos antimicrobianos, ligam-se diretamente às paredes bacterianas, desfazendo a sua integridade. Entre eles, encontram-se a β -defensina 1 e a catelicidina LL-37 (39). Para além deste efeito, a LL-37 também estimula a autofagia, levando à destruição de bactérias intracelulares (57).

11.4.2.1. MECANISMOS ENVOLVIDOS

As proteínas da família Rab são mediadores importantes do tráfego intracelular, havendo especificidade de cada tipo destas GTPases para cada via de transporte vesicular. Tanto o Rab11a como o Rab27b estão simultaneamente envolvidos no tráfego de vesículas intracelulares, especificamente as que medeiam as vias exocíticas a partir de corpos multivesiculares/ endossomas tardios com a membrana citoplasmática e, conseqüentemente, expulsam nichos bacterianos das vias endocíticas para o lúmen da bexiga. Enquanto o Rab11a recruta o efetor RAB11FIP3 e a Dineína, o Rab27b mobiliza o efetor MyRIP e a Miosina VIIa (36,58,59).

Esta colaboração é coordenada pela deposição do complexo exocítico, um poderoso exportador de vesículas subcelulares, sendo que ambos os Rab são recrutados e ativados por componentes deste complexo, nomeadamente por SEC6/SEC15 (58,59).

Para entrar no epitélio da bexiga, a UPEC liga-se a células epiteliais superficiais. As bactérias aderentes são então internalizadas por endocitose/ fagocitose induzida, ficando em vesículas fusiformes que recrutam do citosol o Rab27b. Após esta invasão, as bactérias ficam quiescentes em colónias dentro destas vesículas ou, se forem detetadas, levarão à ativação da exocitose das vesículas sendo expulsas para o lúmen da bexiga (36,58).

Isto ocorre através de sinalização por parte do recetor TLR4, que inicia a produção de uma rede de citoquinas. Ao ligarem-se ao LPS, as moléculas do TLR4 vão envolver-se com proteínas adaptadoras MyD88 e TIRAP, culminando em reações pró-inflamatórias, ao passo que se este recetor for transportado em compartimentos subcelulares, irá interagir com outro conjunto destas proteínas, TRIF e TRAM. Após a ativação do TLR4, estas vias distintas parecem ser coordenadas por várias modificações de poli-ubiquitinação do tipo K33 no TRAF3, uma ligase localizada a jusante de TRIF e TRAM. Esta forma de modificação pós-

translacional é depois detetada por uma proteína, a RaIGDS, que promove a mobilização do complexo exocítico, para que este selecione para expulsão todas as vesículas que contêm bactérias (46,58,59). Assim, haverá a exocitose de vesículas mediadas por Rab27b que contêm UPECs, levando a expulsão bacteriana intracelular de volta para o lúmen da bexiga (36).

No entanto, algumas *E.coli* conseguem quebrar o vacúolo que recruta Rab27b, não sendo expelidas na urina (36). Assim, essas bactérias são alvo de autofagia, outro mecanismo comum para eliminar patogenos intracelulares, que envolve a sua deteção seguida de retenção num autofagossoma. Posteriormente, as bactérias aí encapsuladas são transportadas para corpos multivesiculares (CMVs), onde a membrana externa do autofagossoma se funde com a destes corpos para formar um anfissoma, ao mesmo tempo que a membrana interna ao redor da bactéria adquire marcadores de exossomas. O anfissoma, por sua vez, funde-se com um lisossoma, onde o baixo pH originado auxilia certas enzimas a degradar o seu conteúdo (Ver **Figura 6**) (50,60).

A função do lisossoma é bastante sensível à homeostasia de iões, sendo que na sua membrana se pode encontrar uma subfamília de recetores referidos como recetores do canal de mucopolipina TRP 1-3, como é o caso do TRPML3, que regula o fluxo iónico de cálcio. Quando a UPEC infeta as células epiteliais da bexiga, consegue evitar a sua própria degradação ao neutralizar o pH do lisossoma, desencadeando uma resposta celular que resulta na fusão dos lisossomas em mau funcionamento com a membrana plasmática. No entanto, as células epiteliais apresentam este erro através do TRPML3 que, ao ser ativado, leva à expulsão do Ca^{2+} armazenado no lisossoma para o citosol e, conseqüentemente, à expulsão das bactérias invasoras em exossomas (Ver **Figura 6**) (36,50,60).

Dado que apenas 10-15% das UPECs possuem marcadores de exossomas para vesículas intraluminais (VILs), uma possibilidade é que existam dois caminhos diferentes a permitir que as bactérias acabem encapsuladas em vesículas na membrana hospedeira. Um seria através da rota de autofagia proposta, e o outro através da incorporação direta em vesículas intraluminais durante a sua biogénese (Ver **Figura 6**) (60).

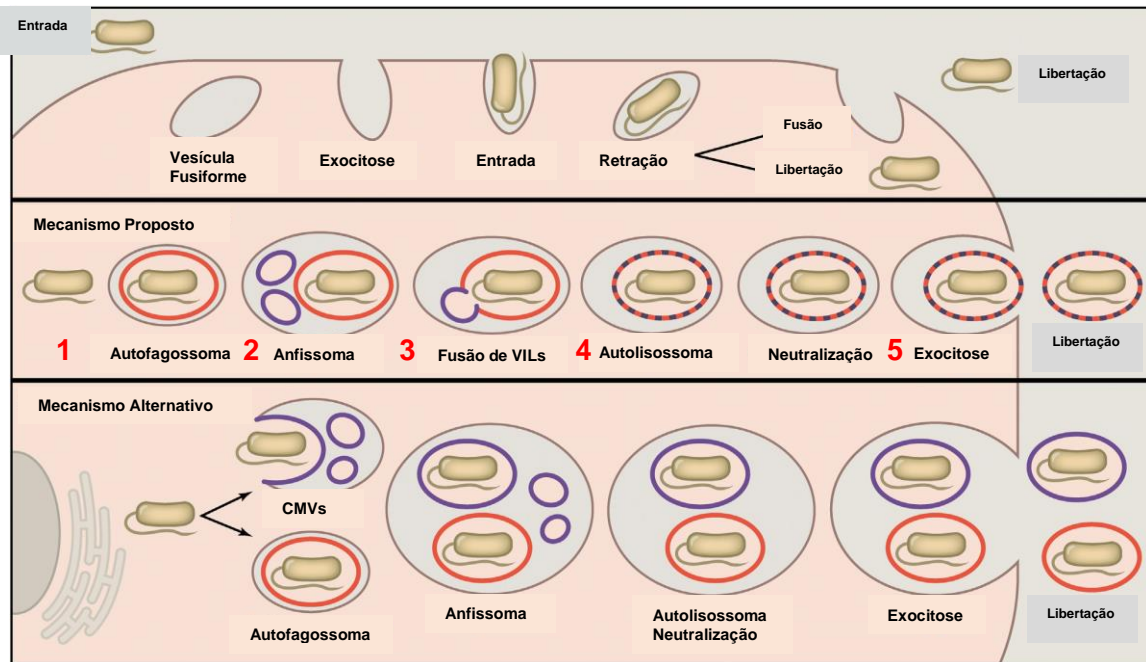


Figura 6: Modo de entrada e libertação da UPEC a partir de células epiteliais da bexiga (Adaptado de (60) com permissão).

Mecanismo proposto: 1. Rutura das vesículas fusiformes ou a própria UPEC citosólica desencadeia a autofagia; 2. O autofagossoma funde-se com compartimentos da via endocítica, os corpos multivesiculares, levando à formação do anfissoma; 3. O anfissoma mantém a membrana interna autofagossomal intacta ao redor da UPEC e permite que esta membrana se funda com vesículas intraluminais; 4. O anfissoma funde-se com um lisossoma, formando um autolisossoma; 5. A UPEC neutraliza o autolisossoma, que sofre fusão com a membrana plasmática, induzida por TRPML3, libertando exossomas contendo UPEC.

11.5. FATORES DE RISCO

A variabilidade interindividual no que concerne à resposta celular pode ser, em parte, responsável pelos vários *outcomes* clínicos, explicando o porquê de certas pessoas serem mais suscetíveis a recorrências de infecções do trato urinário (54). Assim, o hospedeiro de uma IUR pode possuir inúmeros fatores intrínsecos que o predisponham a uma maior suscetibilidade de experimentar esse tipo de infecções (12).

O sistema ORENUC é utilizado para categorizar os ditos fatores de risco de acordo com o seu fenótipo. Sendo assim, neste sistema, classificam-se com a letra “O” os casos em que há isenção de fatores de risco, com a letra “R” os de risco de infecção urinária recorrente sem complicações severas, com a letra “E” os que estão relacionados com fatores de risco extraurogenitais, com a letra “N” as situações em que existem doenças relevantes do foro nefropático, com a letra “U” os fatores de risco urológico solucionáveis e, por último, com a letra “C” os casos que se referem a fatores de risco urológico não resolvidos e com uso permanente de catéter urinário externo (36).

Portanto, a diversidade desta patologia está intimamente relacionada com fatores de risco do hospedeiro, nomeadamente anomalias estruturais ou funcionais do trato geniturinário ou outras condições que possam tornar certas pessoas mais suscetíveis a uma ITU. A identificação dessas causas pode ajudar à alteração de certos fatores modificáveis (6,16,24).

Desta forma, é possível referenciar tanto as várias situações patológicas que podem estar associadas, com a consequência de despoletarem uma infecção urinária de repetição complicada, assim como caracterizar especificamente os critérios de suscetibilidade para IURs não complicadas na mulher.

11.5.1. SITUAÇÕES PATOLÓGICAS ASSOCIADAS

Nas infecções urinárias complicadas é mais comum a ocorrência de infecção por patógenos multi-resistentes. Este risco é superior se houver a presença de obstrução ou qualquer outro fator que cause estase urinária, entre os quais se encontram a urolitíase, os quistos renais, a condição de bexiga neurogénica ou o divertículo uretral (Ver **Tabela 1**) (12,16,22,33,38,61). Por outro lado, certas condições médicas tais como a Diabetes *mellitus*, que aumenta em duas a três vezes a frequência de IURs, a falência renal, gravidez, transplante renal, cateterização e imunossupressão facilitam também a entrada de uropatógenos que ultrapassam as defesas normais do hospedeiro (Ver **Tabela 1**) (12,16,22,38).

Tabela 1: Fatores que predisõem a infecções urinárias complicadas (Adaptado de (12)).

Disfunção de esvaziamento	Obstrução do trato urinário	Anormalidade anatômica no trato urinário	Fatores nosocomiais e de instrumentação	Imunossupressão
Cistocelo	Urolitíase	Válvulas uretrais	Stent ureteral	Transplante renal
Esclerose Múltipla	Obstrução na saída da bexiga	Refluxo vesicoureteral	Cateterização intermitente	Diabetes <i>mellitus</i>
Bexiga Neurogénica	Anormalidade congénita	Doença dos rins poliquísticos	Catéter urinário	Insuficiência renal crónica
	Estreitamento ureteral ou uretral		Exposição a bactérias resistentes a antibióticos	Medicação imunossupressora

Qualquer que seja a origem da obstrução, esta leva ao incompleto esvaziamento da bexiga e aumenta o volume urinário residual, servindo para o crescimento bacteriano (33).

No que diz respeito à gravidez, esta está associada em 4-7% dos casos a bacteriúria assintomática, que representa um fator de risco para o desenvolvimento de pielonefrite. Este fenómeno parece estar associado a um aumento da compressão mecânica derivado do alargamento do útero e da estase urinária nos uréteres, que prejudica o correto esvaziamento da bexiga, causando refluxo vesicoureteral, aumento do pH urinário e aumento do volume urinário residual pós esvaziamento (6,16,22).

A Diabetes, por sua vez, está também correlacionada com o desenvolvimento de bacteriúria assintomática e IUR. Promove a existência de uma ITU devido aos elevados valores de glucose na urina, que levam ao crescimento bacteriano e servem como meio de

cultura, devido à diminuição da capacidade do sistema urinário, e pelos danos neurológicos na bexiga que levam a retenção de urina (6,16).

Outro fator associado é a algaliação: nos cateteres urinários há a presença de carga microbiana normalmente adjacente ao seu local de inserção, o que permite a entrada de bactérias. Por outro lado, esta cateterização costuma ser prolongada no tempo e a inexistência de um fluxo constante predispõe a maiores colonizações bacterianas (16).

No entanto, a maioria das mulheres que sofrem de infecções urinárias de repetição não têm nenhuma anomalia do trato urinário, quer funcional quer anatômica, pelo que certos exames mais extensivos não costumam ser indicados (8,33,62,63).

11.5.2. SUSCETIBILIDADE NA MULHER

Como visto anteriormente, a incidência de infecções urinárias na população feminina é muito superior comparativamente à dos homens. A elevada prevalência de uroculturas positivas nas mulheres deve-se não só ao facto da sua uretra ser mais curta que a do homem, o que diminui a distância a percorrer pelas bactérias até outras estruturas urinárias, mas também à maior proximidade com a zona retal, predispondo à colonização bacteriana. No caso da população masculina, o fator antibacteriano prostático e a existência de um maior fluxo urinário conferem-lhes proteção (4,6,16,22).

São vários os fatores do próprio hospedeiro que parecem facilitar a repetição de infecções urinárias em mulheres saudáveis até então, variando consoante a idade pré ou pós menopausa (12,20,21,62).

Nas mulheres pré-menopáusicas e sexualmente ativas, os principais fatores de risco no desenvolvimento de uma ITU, ou da sua recorrência, são a prática frequente de atividades sexuais 3 ou mais vezes por semana, o uso de espermicidas para contraceção (incluindo preservativos masculinos cobertos por espermicida), a existência de novos ou múltiplos parceiros sexuais no último ano, ter experienciado a sua primeira infecção urinária antes dos 15 anos e que a mãe tenha igualmente história anterior de ITU (3,6,8,15,18,20,22,24,29,33,36,38,64,65).

Também se podem referir o aparecimento de sintomas característicos de infecção urinária logo após as relações sexuais, ter sofrido um episódio de ITU recentemente sendo portanto mais propícia a colonização vaginal por uropatógenos, a disfunção miccional, onde existe um aumento do tónus do esfíncter externo, diferenças anatómicas como uma menor distância da uretra ao ânus (inferior a 4,5cm), que possibilita uma possível contaminação desta com bactérias intestinais, e o uso recente de antibióticos (3,8,12,15,16,20–22,33,38,62).

Ainda assim, têm sido propostas outras causas que podem predispor estas mulheres a IURs tais como o índice de massa corporal, os padrões de micção antes e após a prática sexual, a técnica de limpeza da região genital, o uso de roupas apertadas, o duche vaginal e o uso frequente de tampões. Ainda assim, não é possível fazer uma associação comprovada (3,6,12,15,22,24,62,63).

No entanto, num estudo recente de caso-controlo conduzido em mulheres sexualmente ativas, com idades entre os 18 e os 52 anos, onde um dos objetivos era determinar possíveis medidas de higiene que constituíssem um fator de risco e outros padrões de suscetibilidade, verificou-se que existiam mudanças nestes hábitos, quando se comparava o grupo em estudo com o grupo controlo. No primeiro, constatou-se que os indivíduos eram menos propícios a fazerem lavagem genital antes e após as relações, não

utilizando qualquer tipo de sabão de limpeza, e a urinarem até 15 minutos depois da prática sexual. Por outro lado, eram mais propícios a limparem a região genital de trás para a frente e a utilizarem métodos contraceptivos. Todos estes fatores poderiam ser modificáveis, havendo a educação dos participantes (65).

Entre todos os fatores enunciados, a frequência de relações sexuais, que causa colonização da bexiga e da uretra por flora fecal contendo *E.coli*, é o mais predisponente à infecção, sendo responsável por triplicar o risco da mulher sofrer uma infecção urinária (8,12,15,20,62).

Por outro lado, o uso de espermicida destrói a flora normal e saudável de *Lactobacillus* existentes no canal da vagina, permitindo o acesso e ascensão de uropatógenos, podendo alterar também as propriedades de aderência das bactérias às células epiteliais (8,15,33). Os *Lactobacillus* são as bactérias dominantes da biota vaginal e possuem propriedades antimicrobianas que irão regular outras microbiotas urogenitais, através da manutenção de um pH ácido e da produção de peróxido de hidrogénio (6).

Relativamente aos antibióticos, verificou-se que mulheres que tivessem usado esta classe terapêutica nos 15 a 28 dias anteriores, tinham um risco aumentado em 6 vezes no que diz respeito a poderem sofrer uma ITU, comparativamente a outras mulheres que não tivessem utilizado agentes antimicrobianos nesse período, possivelmente devido aos seus efeitos na flora vaginal normal (33).

Já em mulheres pós-menopausa, o risco de IUR aumenta maioritariamente devido aos efeitos provocados pelos baixos níveis de estrogénios secretados pelos ovários, que além de modificarem a microflora endógena vaginal e diminuírem os níveis de glicogénio, estão associados regularmente a atrofia vaginal, já que têm um papel importante no decréscimo do pH da vagina que está aumentado nestas situações. Outras razões prendem-se pelo acréscimo da colonização periuretral por *E.coli* e pela perda de *Lactobacillus* produtores de peróxido de hidrogénio da flora comensal, importantes protetores contra a inoculação por UPEC (3,8,12,15,16,20,22,24,29,33,36,62,64).

Além disso, fatores mecânicos e fisiológicos que afetem o esvaziamento da bexiga tais como a incontinência, a presença de cistocelo (também designado de prolapso da bexiga, prolapso pélvico ou bexiga descaída) e a existência de urina residual superior a 150mL após o esvaziamento, ter *status* não-secretor e ter sofrido de uma ITU antes da menopausa são critérios que estão avidamente relacionados com recorrência (3,6,8,12,15,20,24,26,29,33,38,62,64). Existem ainda outras condições médicas que podem facilitar o acesso de uropatógenos, que ultrapassam os mecanismos normais de defesa do hospedeiro, tais como a Diabetes *mellitus*, predominante nestas idades mais avançadas e que pode levar a pielonefrite e bacteriúria assintomática (3,8).

Relativamente ao *status* enunciado, refere-se às mulheres que não são secretoras de antigénios do grupo sanguíneo de histocompatibilidade, e pensa-se que isso seja resultado da síntese de glicolípidos únicos que se expressam nas células vaginais e uroepiteliais deste tipo de mulheres, havendo conseqüentemente a ligação às fímbrias P da *E.coli*, diminuindo a capacidade do sistema imunológico em eliminar bactérias e em impedir a sua fixação ao uroepitélio. Este é um fator de risco mais significativo na pós-menopausa do que nas mulheres jovens, aumentando em cerca de 3 vezes o risco de recorrência no primeiro grupo, já que nas mulheres pré-menopausa existem outros fatores de risco que se sobrepõem (6,8,15,24,33,63,64,66).

Este e outros motivos sugerem a existência de uma predisposição genética e/ou derivada de uma exposição ambiental a longo prazo (15,20,21,24,33,38,55,56,67).

Ter um parente feminino em primeiro grau com historial de cinco ou mais infeções urinárias ou a existência de variações na resposta imune inata, como polimorfismos nos recetores do tipo *Toll* que reconhecem patogenos no trato urinário, estão associados a suscetibilidade. No caso do TLR4, polimorfismos neste gene estão relacionados com uma menor resposta ao LPS, ausência de recrutamento de neutrófilos e um atraso na eliminação de bactérias do trato urinário, enquanto no caso do TLR5 se verifica um menor reconhecimento de flagelos (15,20,24,44,62,67).

O mesmo ocorre com o aumento dos níveis de IL-8, onde esta variação coincide com um maior risco de ITU. Também a herança genética de certos padrões, incluindo recetores de neutrófilos como os de quimiocinas do tipo CXC com diferentes variantes, constituem um fator de risco dado que a sua expressão é essencial para a ativação adequada de neutrófilos e sua migração para o local da infeção (6,15,20,24,44,55,67).

Numa investigação levada a cabo por *Smithson et al.*, analisou-se a expressão de CXCR1 e CXCR2 à superfície de neutrófilos, assim como polimorfismos genéticos em CXCR1, em 20 mulheres pré-menopáusicas com IURs e trato urinário normal, comparativamente a outras 30 que não tinham historial de infeções urinárias. Verificou-se que a expressão de CXCR1 era similar nos dois grupos enquanto a de CXCR2 era mais baixa nas mulheres que sofriam recorrências. Além disso, ao estudarem a sequência do gene promotor e codificante do CXCR1, observaram-se três polimorfismos no exão 2, comprovando assim um risco genético associado (67,68).

Concluindo, constata-se que os fatores de risco na população feminina se podem dividir em 3 vertentes: os relacionados com anomalias estruturais e fisiológicas do sistema urinário, os associados a alterações genéticas e os de carácter comportamental, estes últimos aptos a modificação através de aconselhamento e educação dos indivíduos.

11.6. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

O quadro clínico de uma ITU baixo, ou cistite, apresenta sintomas típicos para diagnóstico, tais como: disúria, dor supra-púbica, noctúria, urgência e frequência (polaquiúria) para urinar. No caso de uma pielonefrite estão associados outros sintomas mais severos ou sistêmicos incluindo febre, dor de costas, náuseas e vômitos (3,4,8,9,20,21,34,39,40,55).

O seu diagnóstico só é confirmado depois de realizada uma urocultura com $\geq 10^2$ CFU/mL, que indica não só a existência de multiplicação bacteriana, como também permite a determinação de qual o patógeno envolvido, de forma a traçar o seu perfil de suscetibilidade antibiótica (4,9,20,69). Pode detetar-se a presença de urina turva (piúria) ou de aspeto avermelhado (hematúria) aquando da urocultura (4,40,70).

Além disso, o médico deve também examinar fisicamente o doente e compreender a sua história clínica de forma a detetar possíveis anomalias estruturais ou funcionais do trato urinário (9,20).

É importante fazer um diagnóstico diferencial de outras patologias que causem sintomas semelhantes, tais como a vaginite, uretrite, cistite intersticial e doença inflamatória pélvica. Existem ainda outros microrganismos que podem estar envolvidos e que mimetizam uma infeção urinária tais como a *Chlamydia*, a *Neisseria gonorrhoea*, *Candida*, vaginose bacteriana e vírus herpes simplex (8,21).

11.7. TRATAMENTO EMPÍRICO

A terapêutica base e eficaz para a erradicação de uma infecção urinária de repetição consiste na administração de antibióticos semelhantes aos utilizados em cistites agudas (3,6,15,18,21,22,45,62). O objetivo desta terapia é eliminar o crescimento bacteriano no trato urinário com agentes eficazes, seguros e custo-efetivos (3,18,38,71).

Os mais comuns a serem usados como primeira linha de tratamento são a fosfomicina, o cotrimoxazol e a nitrofurantoína, enquanto as fluorquinolonas constituem a segunda linha de tratamento (3,6,8,12,15,18,21,22,45,62).

Como esta última classe terapêutica é comumente utilizada para tratar infecções urinárias complicadas como as pielonefrites e outros distúrbios não urinários, possíveis resistências constituem uma preocupação, pelo que só devem ser prescritas em comunidades com elevadas taxas de resistências a outros agentes empíricos (3,6,12,15,18,45,72). Já no que diz respeito ao cotrimoxazol, este tem mostrado taxas de resistência cada vez mais elevadas na *E.coli* (cerca de 15-20%), optando-se também por outras alternativas aquando destes valores (6,8,12,18,21,45).

Deve ser traçado o perfil de suscetibilidade antimicrobiano para o uropatógeno em questão, determinar fatores inerentes ao doente e verificar a disponibilidade do medicamento, para que essa informação nos guie quanto à melhor decisão terapêutica (3,6,12,15,18,38,45). Ao contrário daquilo que se verifica em mulheres que experienciam a sua primeira infecção urinária, naquelas onde já existe historial de recorrência observa-se que os padrões de suscetibilidade das bactérias aos antibióticos têm uma maior percentagem de resistências (22,65).

As doses e frequências de administração de alguns antibióticos podem ser vistas na **Tabela 2**, sendo o regime de 3 dias preferível aos de maior duração, já que resulta em menos efeitos adversos e aumenta a adesão à terapêutica (3,8,15,38).

Tabela 2: Dose e frequência antibiótica utilizadas para tratamento empírico de infecções urinárias (Adaptado de (15,24,33)).

Antibiótico	Dose e Frequência
Cotrimoxazol	960mg 2x dia durante 3 dias
Trimetoprim	100mg 2x dia durante 3 dias
Cefalexina	250-500mg 2x dia durante 7 dias
Nitrofurantoína	100mg 2x dia durante 5-7 dias
Norfloxacina	400mg 2x dia durante 3 dias
Cefaclor	250mg 3x dia durante 5 dias
Fosfomicina	3g em toma única
Ciprofloxacina	250mg 2x dia durante 3 dias

Relativamente ao cotrimoxazol e às fluorquinolonas, previnem a recorrência de infecções urinárias porque inibem a taxa de recuperação de vários uropatógenos de reservatórios fecais, incluindo a *E.coli*, enquanto a nitrofurantoína tem um papel importante porque esteriliza a urina e inibe a adesão bacteriana, apresentando menos de 5% de resistências para a *E.coli* (3,8,20).

Num estudo levado a cabo com o objetivo de identificar os padrões de suscetibilidade antibiótica em mulheres pré-menopáusicas com IURs, verificou-se resistência à ciprofloxacina em 52,2% dos casos em que o patógeno era a *E.coli*, em 11,1% na *Klebsiella spp*, em 100% no *Proteus spp* e em 96% na *Pseudomonas aeruginosa*. Este perfil foi melhor para a levofloxacina, onde nenhum dos isolados de *E.coli* se mostrou resistente e onde houve 25% de resistências para a *Klebsiella spp*, 50% para o *Proteus spp* e 12% para a *Pseudomonas aeruginosa*. Já para o cotrimoxazol, a resistência foi quase de 100% para todos os microrganismos exceto a *E.coli*. No que diz respeito aos aminoglicosídeos, a amicacina mostrou uma suscetibilidade de 100%, enquanto a resistência à gentamicina foi observada em 25% das *E.coli*, 12% das *Klebsiella spp*, 18% do *Proteus spp* e em 15% das *Pseudomonas aeruginosa*. Relativamente às cefalosporinas de terceira geração, não se verificaram resistências em 100% dos isolados de *E.coli* para a ceftriaxona, mas para a cefotaxima existiu 11% de resistência para a *E.coli*, 100% para a *Klebsiella spp* e 90% para o *Proteus spp* (65).

11.8. TRATAMENTO PROFILÁTICO

De acordo com as *guidelines* da Associação Europeia de Urologia, as “recomendações para a prevenção de ITUs recorrentes passam, em primeiro lugar, pela modificação de comportamentos e, imediatamente a seguir, por medidas não antibióticas”. Se estas duas orientações não forem efetivas, deve considerar-se a profilaxia antibiótica (36).

Ainda assim, os métodos mais utilizados para a prevenção de infecções urinárias de repetição continuam a ser baseados em regimes profiláticos antimicrobianos que não estão, na sua maioria, relacionados diretamente com os modos de ação do patógeno (26) (39). Porém, os antibióticos são a principal causa para o desenvolvimento de resistências e este tipo de tratamentos repetitivos e prolongados pode levar ao seu acréscimo. O aumento na prevalência de isolados de *E.coli* resistentes a agentes antimicrobianos estimulou interesse em métodos não antibióticos para a prevenção de IURs (1,2,6,13,14,22,23,39,45).

Com isso em vista, têm sido procurados cada vez mais novos métodos alternativos tais como os *cranberries*, as vacinas com propriedades antiadesivas e os probióticos à base de *Lactobacillus*, com aspetos específicos relevantes no que diz respeito à uropatogénese (6,8,23,26,33).

Além disso, podem também ser aconselhadas certas medidas conservativas como alterações nos hábitos sexuais e no uso de espermicida, urinar antes e após as relações sexuais e com intervalos regulares, ingerir pelo menos 2 litros de água diários e práticas simples de higiene, de forma a modificarem fatores de risco possivelmente predisponentes à infeção (3,8,9,12,18,20,21,24,33,38,73).

11.8.1. ANTIBIOTERAPIA

Em indivíduos com infecções urinárias repetidas, podem ser recomendadas baixas doses de antibióticos durante vários meses (1–3,8,12–14,22). Este tratamento profilático confere uma redução de cerca de 79% do risco relativo de sofrer uma infecção urinária, em mulheres jovens (74).

Como a maioria das infecções urinárias recorrentes são classificadas como não complicadas, sendo causadas pelos mesmos microrganismos que provocam ITUs esporádicas, os regimes adotados para a profilaxia antibiótica são os mesmos ou semelhantes aos utilizados para tratamento simples, fazendo parte a nitrofurantoína, a fosfomicina, o cotrimoxazol, cefalosporinas e quinolonas, todos abaixo da dose terapêutica (6,8,22,33).

Ainda assim, existem mulheres que desenvolvem infecções por microrganismos que não a *E.coli* ou outros multirresistentes, pelo que têm sido implementadas estratégias para simplificar e melhorar a saúde dos vários tipos de doentes. Desta forma, pode dividir-se a terapêutica profilática em profilaxia antibiótica contínua, pós-coito e autoinstituída, sendo que qualquer regime só poderá ser iniciado após erradicação completa da infecção original confirmada por cultura negativa (3,6,8,9,21,22,24,33,62).

Também a instilação intra-vesical de antibióticos se tem mostrado uma técnica promissora para profilaxia (71).

11.8.1.1. PROFILAXIA ANTIBIÓTICA CONTÍNUA

A profilaxia antibiótica contínua em baixas doses é uma forma segura e eficaz de prevenir infecções urinárias (3,9,12,15,20,23,33,38).

Para testar a sua veracidade, foi realizada uma meta-análise de 10 estudos onde os indivíduos receberam antibioterapia em dose profilática, que demonstrou que o risco relativo para a recorrência de infecções urinárias por doente/ano era de 0,15, sendo que o risco associado a efeitos adversos era de 1,78. Entre estes, encontram-se a candidíase oral e vaginal, sintomas gastrointestinais, náuseas e *rash* pelo que os doentes devem ser corretamente informados da possibilidade da sua ocorrência (8,9,15,20,21,23,24,62).

Após descontinuação da profilaxia, verificou-se que as mulheres voltaram à sua frequência normal de infecções urinárias, passando o risco relativo de recorrência por doente/ano a ser de 0,82. Além do mais, aproximadamente 60% das mulheres reporta nova IUR após 3 a 4 meses dessa descontinuação pelo que, nestes casos, a terapêutica profilática pode ser retomada (9,15,18,20,21,23,24,33,38,62).

No entanto, como não é conhecido qual o antibiótico em dose profilática ideal, a sua escolha é determinada através dos custos associados, possíveis alergias do doente ao medicamento, suscetibilidade prévia e por padrões de resistência local (8,9,12,15,20,21,24,33,38). A nitrofurantoína, o trimetoprim e o cotrimoxazol têm sido comparados em algumas experiências, sendo que numa delas a nitrofurantoína mostrou benefício relativamente ao trimetoprim (18,20,24).

A dose e frequência de administração podem ser observadas na **Tabela 3**, sendo que esta terapêutica deve ser realizada por um período de 6 a 12 meses (3,8,9,12,15,18,21,24,33,38). No entanto, esta duração deve ser guiada pela severidade dos sintomas do doente em causa e pela sua própria preferência, sendo o mais comum os 6 meses seguidos de observação (12,15,18,20,23,62).

Mesmo assim, nos casos em que o antibiótico utilizado é a nitrofurantoína e a duração do tratamento seja superior a 6 meses, é recomendado avaliar a função hepática e uma possível toxicidade pulmonar (8,20).

Tabela 3: Dose e frequência antibiótica utilizadas na profilaxia contínua (Adaptado de (9,12,24,33)).

Antibiótico	Dose e Frequência
Cotrimoxazol	240mg 1x dia ou 3x por semana
Trimetoprim	100mg 1x dia
Ciprofloxacina	125mg 1x dia
Cefalexina	125-250mg 1x dia
Cefaclor	250mg 1x dia
Nitrofurantoína	50-100mg 1x dia
Norfloxacina	200mg 1x dia
Fosfomicina	3g a cada 10 dias

Contudo, existem ainda incertezas clínicas importantes na população idosa, no que diz respeito à duração otimizada, efeitos adversos e resistência antimicrobiana. Como tal, foi conduzido um estudo de revisão com o objetivo de quantificar as vantagens e desvantagens da administração prolongada de antibióticos em mulheres mais velhas. Verificou-se que a profilaxia com 480mg de cotrimoxazol, uma combinação de trimetoprim com sulfametoxazol, por 12 meses levava a menos episódios de ITU por ano, menos episódios de ITU durante o tratamento profilático, e a um aumento no tempo até o aparecimento de uma nova infeção urinária. O mesmo ocorreu com o uso profilático de nitrofurantoína 100mg durante 9 meses. Não obstante, observou-se um aumento acentuado na resistência urinária e fecal da *E.coli* a estes antimicrobianos (45,74).

11.8.1.2. PROFILAXIA ANTIBIÓTICA PÓS-COITO

A profilaxia antibiótica pós-coito é outra forma eficaz de prevenir infecções urinárias em mulheres onde normalmente a atividade sexual precede o aparecimento de uma ITU, estabelecendo-se uma relação causal por um período de 24-48 horas. Esta medida profilática envolve a toma de certos antibióticos até 2 horas após as relações sexuais, uma vez que a formação de comunidades bacterianas intracelulares se dá cerca de 3 horas após a sua inoculação na bexiga (3,8,9,12,15,18,20,21,23,33,38).

Esta modalidade permite que haja um menor consumo de antibióticos para cerca de um terço, associado a menores efeitos adversos (3,8,12,15,20,62).

Ainda assim, um estudo realizado com o objetivo de testar a eficácia da ciprofloxacina, não mostrou diferenças no que diz respeito à toma antibiótica pós-coito comparativamente à toma diária (8,9,12,18,20,21,23,24,62). Outros estudos mostram ainda que as mulheres que fazem uso da profilaxia contínua ou pós-coital irão reportar cerca de 1,25 UTIs por ano, nos 6 meses seguintes à descontinuação profilática (3).

A dose de administração pode ser observada na **Tabela 4**.

Tabela 4: Dose antibiótica utilizada na profilaxia pós-coito (Adaptado de (9,12,24)).

Antibiótico	Dose (até 2 horas após as relações sexuais)
Cotrimoxazol	240-480mg
Ciprofloxacina	125mg
Cefalexina	250mg
Nitrofurantoína	50-100mg
Norfloxacina	200mg
Ofloxacina	100mg

11.8.1.3. PROFILAXIA ANTIBIÓTICA AUTOINSTITUÍDA

Este tipo de terapêutica é uma opção segura e viável com baixos custos e menores resistências associadas, para as mulheres que têm até 2 recorrências por ano e que são capazes de reconhecer sintomas de infecções urinárias e começar antibióticos, dado que em vários estudos se pôde comprovar a sua habilidade em se autodiagnosticarem com episódios de ITUs, sendo a exatidão de 85-95% (3,8,9,12,15,18,20,21,23,24,33).

A estas doentes devem ser dadas prescrições de 3 dias de tratamento com antibióticos, instruindo-as para o começo da terapia aquando do aparecimento dos primeiros sintomas mas alertá-las para o facto de que se em 48 horas os sintomas não se resolverem,

se estes forem diferentes dos usuais, ou se o diagnóstico for incerto, entrem em contacto com o seu médico (Ver **Tabela 5**) (3,8,9,12,18,20,21,24,33).

Tabela 5: Dose e frequência antibiótica utilizadas na profilaxia antibiótica autoinstituída (Adaptado de (20,21)).

Antibiótico	Dose e Frequência
Cotrimoxazol	960mg 2x dia durante 3 dias
Ciprofloxacina	250mg 2x dia durante 3 dias
Fosfomicina	3g em dose única
Nitrofurantoína	100mg 2x dia durante 5 dias
Norfloxacina	400mg 2x dia durante 3 dias
Trimetoprim	100mg 2x dia durante 3 dias

11.8.2. IMUNOTERAPIA

Dado o grande impacto destas infeções e o facto de outras estratégias profiláticas não antibióticas se demonstrarem, por vezes, pouco eficazes na prevenção de recorrências, o desenvolvimento de vacinas baseadas em componentes bacterianos tem-se revelado de muito interesse. Entre os possíveis candidatos antigénicos encontram-se as adesinas e os sideróforos. Também podem ser administrados péptidos antimicrobianos para reforçar a resposta imune inata do hospedeiro. Para isso, têm sido utilizados vários extratos bacterianos no controlo de IURs que, para serem efetivos, devem conseguir estimular o sistema imunitário do hospedeiro a produzir anticorpos e citocinas (3,6,14,20,22,36,39,75,76).

11.8.2.1. URO-VAXOM®

O imunoestimulante oral OM-89, ou Uro-Vaxom, constitui um extrato lisado bacteriano de 18 serótipos diferentes de UPECs, que conseguem estimular a imunidade inata via TLR4 do hospedeiro, ao recrutarem neutrófilos e macrófagos que fagocitam e destroem as bactérias e também por maturação de células dendríticas (2,14,20,23,36,75,77,78).

O Uro-Vaxom aumenta ainda a secreção de citocinas, tais como a IL-6 e o TNF- alfa, estimulando em cerca de 40% a atividade das células *natural killer* do hospedeiro (77).

Esta é uma vacina que é administrada via oral, sob a forma de cápsulas de 6mg de toma diária (20,23,39,75).

Nos estudos analisados da literatura, verificou-se que o risco de desenvolvimento de uma infeção urinária era menor (cerca de 50%) no grupo onde foi administrada OM-89 durante 3 meses, comparativamente ao grupo que apenas tomou placebo, havendo a prevenção de uma IUR por um período de 6 meses, além de ter um bom perfil de segurança (3,14,20,36).

11.8.2.2. UROVAC®

O Urovac, ou SolcoUrovac, é uma vacina vaginal sob a forma de supositório, que contém um lisado bacteriano de 10 bactérias uropatogénicas que incluem 6 serótipos diferentes de UPECs e 1 estirpe de *Proteus vulgaris*, 1 de *Klebsiella pneumoniae*, 1 de *Morganella morganii* e outra de *Enterococcus faecalis* (2,14,20,23,39,75).

Esta vacina induz primariamente imunidade humoral, com a expressão de IgG e IgA no trato urogenital, reduzindo desta forma uma potencial colonização da vagina e da bexiga com uropatógenos (2,14,23,36). No entanto, em 3 estudos realizados, quase 30% das mulheres submetidas a este tratamento reportaram irritação vaginal (14,23,36).

11.8.3. CRANBERRIES

Uma estratégia profilática antiga tida como potencial prevenção para as recorrências de infecções do trato urinário especialmente em mulheres, é o uso de *Cranberry* ou, em português, Arando Vermelho (1,3,6,8,12,13,15,18,22,26,38,79).

Este fruto mostrou ter benefícios para a saúde por estar associado a grandes concentrações de proantocianidinas do tipo A e outros polifenóis, como os chamados PACs, que têm atividade anti aderência contra a *E.coli* uropatogénica, atuando como competidores dos recetores análogos que irão inibir a adesão das fímbrias P desta bactéria às células uroepiteliais, por se ligarem a essas extremidades fimbriais. A efetividade destes produtos depende da concentração em PACs, que deve ser de pelo menos 36mg (1–3,6,13–15,18,20,22,23,26,38,45,62,79,80).

O seu extrato possui também atividade anti-inflamatória que previne o aparecimento de sintomas e diminui a propagação bacteriana a nível intercelular, reduzindo a frequências de infecções urinárias e a propensão à cronicidade (2).

Vários estudos têm demonstrado os efeitos positivos do uso de *cranberries* em subgrupos populacionais com risco aumentado, concluindo que existem fortes evidências de que este fruto é eficaz no que diz respeito à diminuição e prevenção do número de recorrências de infecções urinárias devido às propriedades anti adesivas (1,6,8,12–15,20–23,26,38).

Stothers et al comparou no seu estudo a eficácia dos *cranberries* sob a forma de sumo administrado em 250mL 3 vezes ao dia, e sob a forma de comprimidos administrados 2 vezes ao dia, relativamente ao placebo. Concluiu que ambas as formulações conseguiram diminuir a proporção de mulheres que experienciou uma infeção urinária no espaço de 12 meses, que a formulação em comprimidos era mais custo-efetiva e apurou ainda que o sumo de *cranberry* provocava refluxo gastroesofágico em 6% das mulheres em estudo enquanto os comprimidos causavam náuseas em 4% destas (9,14,18,23,80).

No entanto, os resultados dos estudos são, por vezes, controversos: uma revisão Cochrane mostrou que não existe redução significativa no risco de ITU com o uso do arando vermelho, e outro estudo afirma que este não devia ser recomendado como medida de prevenção (1–3,6,9,15,18,20–22,24,26,45).

Por isso, os benefícios potenciais do uso de *cranberries* em termos de tipo de produto (sólido ou líquido), dose, duração e população ideal não estão todavia elucidados (8,12,15,18,20,21,23,24).

11.8.4. ESTROGÉNIOS

Os principais fatores associados a recorrências de infecções urinárias na população de mulheres pós-menopáusicas são o prolapso vesical, o cistocelo, o volume residual após o esvaziamento e a incontinência, estando todos eles associados à diminuição no nível de estrogénios nesta faixa etária (3,14,22).

Posto isto, a terapêutica à base de estrogénios tem sido indicada como uma estratégia de prevenção de ITUs repetidas neste tipo de mulheres, promovendo também um aumento na colonização vaginal com *Lactobacillus* (que estão diminuídos nesta faixa etária), restaurando a flora normal e impedindo desta forma a colonização bacteriana (2,3,6,8,9,14,15,18,20–24,33,38,62). Além de induzir a produção de péptidos antimicrobianos, promove também a redução da exfoliação epitelial (36).

Em dois estudos diferentes, foi avaliada a eficácia do estriol por via oral no que diz respeito à redução de infecções urinárias e em nenhum deles se verificou esse objetivo (3,14,15,20–24,36,72). Além disso, foram detetados vários efeitos adversos incluindo um risco aumentado de cancro da mama, tromboembolismo venoso, doença cardíaca coronária e acidente vascular cerebral, pelo que a administração oral de estrogénios já não é recomendada em mulheres de idade mais avançada ou com risco de doença cardíaca (14,15,20,23,24).

Num estudo realizado por Raz e Stamm, foram selecionadas algumas mulheres para fazerem um tratamento de aplicação diária noturna de 0,5mg de estriol sob a forma de creme vaginal, durante 2 semanas, seguido de 2 aplicações por semana durante 8 meses. Já num estudo levado a cabo por Eriksen, as mulheres utilizaram um anel vaginal com libertação de 2mg de estradiol, de nome comercial Estring® (2,3,8,9,14,20–22,24,62). Em ambas as investigações, comprovou-se a segurança e eficácia do uso de estrogénios de aplicação tópica vaginal, no que concerne à redução da proporção de mulheres que sofreu uma ITU (cerca de 50%), havendo também a restauração da flora vaginal com *Lactobacillus*. Ainda assim, cerca de 20% destas relatou irritação vaginal e desconforto local (2,3,6,8,12,14,15,18,22–24,36,38).

11.8.5. PROBIÓTICOS À BASE DE *LACTOBACILLUS*

Existem estirpes específicas de *Lactobacillus*, tais como as produtoras de compostos antibacterianos, entre os quais o peróxido de hidrogénio, ácido láctico e biosurfactantes, que conseguem interferir com a capacidade de aderência, crescimento e colonização do epitélio urogenital por parte de agentes uropatogénicos, mantendo a flora vaginal em condições normais, ou restaurando-a quando necessário, e prevenindo infeções em mulheres (2,3,6,8,14,20,22–24,36). Estes compostos constituem assim uma defesa natural contra ITUs, sendo que algum desequilíbrio nesta flora pode vir a provocar diversos outros tipos de doença vaginal (26,36).

Num estudo levado a cabo por *Baerheim et al*, onde se promoveu a administração de supositórios vaginais contendo *Lactobacillus casei v rhamnosus* 2 vezes por semana durante 26 semanas, não se conseguiu verificar vantagens em termos de prevenção de ITUs. Também noutra investigação conduzida com o intuito de avaliar a eficácia de *Lactobacillus GG*, sob a forma de 100mL de bebida a ser administrada 5 vezes por semana, o risco de contrair uma infeção urinária em 12 meses foi semelhante ao do grupo controlo (14,23).

Outro estudo, com o intuito de investigar a habilidade de estirpes de *Lactobacillus jensenii* e *Lactobacillus gasseri*, para inibirem o crescimento ou mesmo induzirem a morte de UPEC expressando a adesina Dr, além de prevenirem a ligação e a invasão de células epiteliais por este isolado bacteriano, mostrou também resultados positivos (26).

Já noutra investigação, uma estirpe de *Lactobacillus crispatus* mostrou maior adesão às células epiteliais vaginais exfoliadas de mulheres que sofriam de infeções urinárias recorrentes, comparativamente às que não tinham historial de ITUs. Esta adesão foi significativamente maior em mulheres com história materna de infeção urinária e com *status* não secretor (23,26).

11.8.6. OUTROS

11.8.6.1. ANGOCIN®

O Angocin Anti-Infekt N é um produto medicinal botânico sob a forma de comprimidos revestidos, que contém como ingredientes ativos 80mg de raiz de rabanete e 200mg de uma planta denominada de capuchinha, ambas as substâncias previamente comprovadas como tendo propriedades antimicrobianas. Nos estudos efetuados, os autores puderam comprovar que este produto era seguro e efetivo na prevenção de infeções urinárias repetidas (14).

11.8.6.2. ACUPUNTURA

Este método tem sido utilizado ao longo dos anos como meio de tratamento de vários problemas clínicos. Nos estudos efetuados, verificou-se que a acupuntura realizada 2 vezes por semana durante 4 semanas consegue reduzir a proporção de mulheres que experienciam uma infeção urinária (3,8,14,21,22,38).

11.8.6.3. D-MANOSE

A D-Manose é um açúcar simples, do tipo monossacárido, que é rapidamente absorvido, sendo depois excretado pelo trato urinário. Este composto, sob a forma de várias proteínas manosiladas como a proteína de Tamm-Horsfall, reveste a parede epitelial da bexiga, interferindo diretamente com a adesão de bactérias à mucosa: esta proteína liga-se especificamente às FimH da *E.coli*, podendo ser inibida com a administração de D-Manose exógena (2,20,22,36,45,81).

Alguns estudos mostraram que a ingestão diária de D-manose por 6 meses levou a uma diminuição da taxa de ocorrência de IURs em mulheres para cerca de 15% (20).

11.8.6.4. ÁCIDO HIALURÓNICO

Outra estratégia para o controlo de infeções urinárias recorrentes é a instilação intravesical de ácido hialurónico, sozinho ou em combinação com sulfato de condroitina, que permite reestabelecer a camada de glicosaminoglicanos do epitélio da bexiga e, conseqüentemente, diminuir a taxa de ITUs por doente. A sua eficácia tem vindo a ser

confirmada em vários estudos, que levaram à conclusão que este processo permite uma redução dos episódios de infecções urinárias para cerca de 2,6 por doente ao ano e um aumento no tempo até uma próxima recorrência, estimado em 130 dias (2,7).

11.8.6.5. RGHP

Têm também sido reportados alguns resultados preliminares favoráveis para um novo dispositivo médico de classe III, baseado num complexo reticulado de gelatina, *Hibiscus sabdariffa* e Propólis (RGHP), que permite controlar e prevenir infecções urinárias causadas por *E.coli* e outras bactérias de Gram-negativo (22).

12. PERSPETIVAS FUTURAS

Dado o aumento alarmante na resistência a antibióticos por parte de estirpes de UPECs, derivado da evolução dos seus mecanismos de defesa específicos, torna-se de extrema importância promover o desenvolvimento de métodos terapêuticos alternativos no combate às infeções urinárias repetidas que não envolvam a profilaxia antibiótica.

Entre estes encontra-se a estratégia mais promissora: a imunoterapia. O uso de vacinas orais e vaginais parece ser a opção mais viável para substituição dos antimicrobianos. No entanto, é necessário um conhecimento mais aprofundado dos mecanismos envolvidos na resposta imunitária do hospedeiro face à interação com a *E.coli* uropatogénica, de modo a potenciar tanto a eficácia da imunização como a descoberta de novas abordagens com diferentes alvos bacterianos.

Relativamente a outras alternativas apresentadas, o consumo de produtos à base de *cranberries* apresenta recomendações limitadas e, por vezes, contraditórias, dado que os resultados de vários estudos não estabelecem evidências científicas claras e incontestáveis quanto ao seu benefício na prevenção da recorrência de ITUs. No entanto, como em muitos deles se conseguiu demonstrar uma correlação positiva nestes dois parâmetros, o seu uso continua a ser uma das estratégias mais preferidas, sendo porém necessário investigar qual a melhor forma farmacêutica, posologia e dose eficaz.

Por fim, o uso de probióticos à base de certas estirpes de *Lactobacillus* e a aplicação de estrogénios por via vaginal em mulheres pós-menopáusicas têm demonstrado também alguns benefícios no controlo do aparecimento de infeções urinárias repetidas. Ainda assim, é fundamental a realização de mais estudos que comprovem a sua segurança e eficácia.

A prevenção das IURs passa assim pela investigação e inovação no que diz respeito à descoberta de novas formas de combate às bactérias envolvidas, com foco no que o conhecimento da interação hospedeiro-patogeno pode proporcionar.

13. CONCLUSÃO

As infecções do trato urinário são das infecções bacterianas mais comuns entre o ser humano, havendo milhões de casos registados em todo o mundo. O problema maioritário prende-se com a sua possível cronicidade ou recorrência, além de complicações que delas advêm, sendo por isso uma das causas mais frequentes de morbilidade e procura nos cuidados de saúde primários.

Estas infecções são causadas por variados patogenos, sendo predominante a *Escherichia coli* uropatogénica, que é o agente etiológico mais isolado em urocultura. Esta bactéria codifica vários fatores de virulência, entre os quais as adesinas, necessários em diferentes estádios da patogénese da doença, incluindo a adesão, colonização, invasão e persistência no epitélio do trato urinário, que cada vez mais possuem especificidades que os tornam superiores aos mecanismos de defesa imunitária. Essa característica, aliada ao facto da *E.coli* existir no trato gastrointestinal como uma estirpe comensal, proporciona-lhe vantagens relativamente a outros microrganismos, sendo por esta razão necessário o estabelecimento de estratégias de combate que impeçam o sobrecrecimento da mesma, bem como a ocorrência de reinfeções.

Por outro lado, uma vez que as ITUs afetam mais a população feminina do que os homens, especialmente as mulheres jovens sexualmente ativas e as no período pós-menopausa, torna-se impreterível discriminar possíveis fatores de risco, quer genéticos, comportamentais, ou mesmo anomalias estruturais e funcionais do trato urinário. O conhecimento da suscetibilidade intrínseca de cada um permitirá um acompanhamento mais individualizado e centrado nas características pessoais do doente, com a consequente melhoria no diagnóstico desta doença, havendo a sua diferenciação com outras patologias, modificação de certos hábitos e correção de possíveis disfunções urinárias.

No entanto, apesar da terapêutica antibiótica ser bastante efetiva na maioria dos casos registados, verifica-se cada vez mais um aumento nas resistências a estas classes de fármacos, resultando muitas vezes na necessidade de repetição do tratamento. Assim sendo, urge a necessidade de aumentar a realização de estudos nacionais no que diz respeito às causas mais comuns para o aparecimento de infecções urinárias em território português, bem como quais os principais microrganismos implicados e o seu perfil de suscetibilidade antibiótica. Só assim poderão ser evitadas resistências: com um tratamento efetivo, eficaz e adequado, fazendo-se o uso responsável de medicamentos.

Com isso em vista, têm sido procuradas novas estratégias terapêuticas, nomeadamente as de carácter profilático, entre as quais se destacam a imunoterapia com isolados bacterianos de estirpes uropatogénicas, o arando vermelho, o uso de probióticos e

estrogénios vaginais, bem como outras soluções que se têm mostrado bastante promissoras. Existe assim a necessidade de aprofundar os estudos nesta matéria, com foco na relação hospedeiro-patogeno, de forma a serem apresentadas e/ou aprovadas novas propostas que tenham em consideração tanto o modo de ataque bacteriano como o modo de defesa imunitário.

Em suma, e dado que as ITUs provocam um largo espectro tanto de problemas de saúde como económicos para o país, derivados da necessidade de tratar ou hospitalizar a população afetada, provocando custos elevados, torna-se de extrema importância avaliar novos métodos de diagnóstico, terapêuticos e, principalmente, preventivos, de modo a que o número de infeções e suas recorrências seja cada vez menor, melhorando a qualidade de vida individual e a própria saúde pública.

14. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Liska DJ, Kern HJ, Maki KC. Cranberries and Urinary Tract Infections: How Can the Same Evidence Lead to Conflicting Advice? *Am Soc Nutr.* 2016;7(3):498–506.
2. Caretto M, Giannini A, Russo E, Simoncini T. Preventing urinary tract infections after menopause without antibiotics. *Maturitas.* 2017;99:43–6.
3. Al-Badr A, Al-Shaikh Gh. Recurrent Urinary Tract Infections Management in Women. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2013;13(3):359–67.
4. Martins F, Vitorino J, Abreu A. Avaliação do perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos de microorganismos em urinas na região do Vale do Sousa e Tâmega. *Acta Med Port.* 2010;23(4):641–6.
5. Crivelli JJ, Alhalabi F, Zimmern PE. Electrofulguration in the advanced management of antibiotic- refractory recurrent urinary tract infections in women. *Int J Urol.* 2019;1–7.
6. Minardi D, Cantoro D, Conti A, Al. E. Urinary tract infections in women: etiology and treatment options. *Int J Gen Med.* 2011;4:333–43.
7. Goddard JC, Janssen DAW. Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate for recurrent urinary tract infections: systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J.* 2018;29(7):933–42.
8. Epp A, Larochelle A. Recurrent Urinary Tract Infection. *J Obstet Gynaecol Canada.* 2017;39(10):422–31.
9. Dason S, Dason JT, Kapoor A. Guidelines for the diagnosis and management of recurrent urinary tract infection in women. *Can Urol Assoc J.* 2011;5(5):316–22.
10. Narciso AR, Fonseca F, Cerqueira S, Duarte A. Susceptibilidade aos antibióticos de bactérias responsáveis por cistites não complicadas: estudo comparativo dos isolados de 2008 e 2010. *Acta Urológica.* 2011;1:16–21.
11. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance Study in Europe and Brazil on Clinical Aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): Implications for Empiric Therapy. *Eur Assoc Urol.* 2008;54(5):1164–78.
12. Gupton EKT, Kodner CM. Recurrent Urinary Tract Infections in Women: Diagnosis and Management. *Am Acad Fam Physicians.* 2010;82(6):638–43.
13. Domingues F. Can Cranberries Contribute to Reduce the Incidence of Urinary Tract

- Infections? A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Clinical Trials. *J Urol*. 2017;198(3):614–21.
14. Riet G, Beerepoot MAJ, Geerlings SE, van Charante NM. Nonantibiotic Prophylaxis for Recurrent Urinary Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Urol*. 2013;190(6):1981–9.
 15. Arnold JJ, Hehn LE, Klein DA, Capital N, Family C, Residency M, et al. Common Questions About Recurrent Urinary Tract Infections in Women. *Am Acad Fam Physicians*. 2016;93(7):560–9.
 16. Narciso AR, Fonseca F, Duarte A, Eusébio A. Infecções urinárias na comunidade: estudo multicêntrico. 2012;8(1):7–12.
 17. Silva A, Machado P, Rodrigues V, Duarte A. Bactérias uropatógenicas identificadas de cistites não complicadas de mulheres na comunidade. *Acta Urológica*. 2008;25(3):9–14.
 18. Gormley EA. Recurrent Urinary Tract Infection in Women: Emerging Concepts Regarding Etiology and Treatment Considerations. *Curr Urol Rep*. 2003;4(5):399–403.
 19. Malik RD, Wu YR, Zimmern PE. Definition of Recurrent Urinary Tract Infections in Women: Which One to Adopt ? *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2017;24(6):424–9.
 20. Aydin A, Ahmed K, Zaman I. Recurrent urinary tract infections in women. *Int Urogynecology J*. 2014;26(6):795–804.
 21. Nosseir SB, Lind LR, Winkler HA. Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Review. *J Women's Heal*. 2012;21(3):347–54.
 22. Guglietta A. Recurrent urinary tract infections in women: risk factors, etiology, pathogenesis and prophylaxis. *Future Microbiol*. 2017;12(3):239–46.
 23. Geerlings SE. Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections in Women Antimicrobial and Nonantimicrobial Strategies. *Infect Dis Clin NA*. 2014;28(1):135–47.
 24. Gupta K, Trautner BW. Diagnosis and management of recurrent urinary tract infections in non-pregnant women. *BMJ*. 2013;346:f3140:1–6.
 25. Glaser AP, Schaeffer AJ. Urinary Tract Infection and Bacteriuria in Pregnancy. *Urol Clin NA*. 2015;42(4):547–60.
 26. Stapleton AE. Urinary Tract Infection in Women: New Pathogenic Considerations. *Curr Infect Dis Rep*. 2006;8(6):465–72.
 27. Ronald A. The Etiology of Urinary Tract Infection: Traditional and Emerging

- Pathogens. *Am J Med.* 2002;113(1):14–9.
28. Santoni N, M Aboumarzouk O, Skews R, Ng A. Recurrent Urinary Tract Infections in Women: What Is the Evidence for Investigating with Flexible Cystoscopy, Imaging and Urodynamics? *Urol Int.* 2018;101(4):373–81.
 29. Nik-ahd F, Ackerman AL, Anger J. Recurrent Urinary Tract Infections in Females and the Overlap with Overactive Bladder. *Curr Urol Rep.* 2018;19(94):1–5.
 30. Foxman B, Barlow R, Arcy HD, Gillespie B, Sobel JD. Urinary Tract Infection: Self-Reported Incidence and Associated Costs. *Ann Epidemiol.* 2000;10(8):509–15.
 31. Butler CC, Quigley A, AM McNulty C, KD Hawking M. Incidence, severity, help seeking, and management of uncomplicated urinary tract infection: a population-based survey. *British J Gen Pract.* 2015;65(639):702–7.
 32. Setodji CM, Clemens JQ, Suskind AM, Saigai CS, Hanley JM. Incidence and management of uncomplicated recurrent urinary tract infections in a national sample of women in the United States. *Urology.* 2017;90:50–5.
 33. Gupta K, E Stamm W. Pathogenesis and management of recurrent urinary tract infections in women. *World J Urol.* 1999;17(6):415–20.
 34. Becknell B, Schober M, Korbel L, Spencer JD. The diagnosis, evaluation and treatment of acute and recurrent pediatric urinary tract infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13(1):81–90.
 35. Narciso A, Lito L, Cristino J, Duarte A. *Escherichia coli* Uropatogénica: Resistência aos Antibióticos Versus Factores de Virulência. *Acta Urológica.* 2010;27(2):11–20.
 36. Terlizzi ME, Gribaudo G, Maffei ME. UroPathogenic *Escherichia coli* (UPEC) Infections: Virulence Factors, Bladder Responses, Antibiotic, and Non-antibiotic Antimicrobial Strategies. *Front Microbiol.* 2017;8(1566):1–23.
 37. Schilling JD, Hultgren SJ. Recent advances into the pathogenesis of recurrent urinary tract infections: the bladder as a reservoir for uropathogenic *Escherichia coli*. *Int J Antimicrob Agents.* 2002;19(6):457–60.
 38. Mohsin R, Siddiqui KM. Recurrent urinary tract infections in females. *J Pak Med Assoc.* 2010;60(1):55–9.
 39. Nielubowicz GR, Mobley HLT. host-pathogen interactions in urinary tract infection. *Nat Publ Gr.* 2010;7(8):430–41.
 40. Bergsten G, Wullt B, Svanborg C. *Escherichia coli*, fimbriae, bacterial persistence and host response induction in the human urinary tract. *Int J Med Microbiol.* 2005;295(6–

- 7):487–502.
41. Schwan W. Regulation of fim genes in uropathogenic *Escherichia coli*. *World J Clin Infect Dis*. 2011;1(1):17–25.
 42. Samuelsson M, Wullt B, Bergsten G, Al E. The role of P fimbriae for *Escherichia coli* establishment and mucosal inflammation in the human urinary tract. *Int J Antimicrob Agents*. 2002;19(6):522–38.
 43. Schwab S, Jobin K, Kurts C. Urinary tract infection: recent insight into the evolutionary arms race between uropathogenic *Escherichia coli* and our immune system. *Nephrol Dial Transpl*. 2017;32(12):1977–83.
 44. Spencer JD, Schwaderer A, Becknell B, Watson J, Hains D. The innate immune response during urinary tract infection and pyelonephritis. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(7):1139–49.
 45. Hultgren J, Silverman J, Hooton T. From Physiology to Pharmacy: Developments in the Pathogenesis and Treatment of Recurrent Urinary Tract Infections. *Curr Urol Rep*. 2013;14(5):448–56.
 46. Hunstad DA, Justice SS. Intracellular Lifestyles and Immune Evasion Strategies of Uropathogenic *Escherichia coli*. *Annu Rev Microbiol*. 2010;64:203–21.
 47. M Gilbert N, L Lewis A. Covert pathogenesis: Transient exposures to microbes as triggers of disease. *PLoS Pathog*. 2019;15(3):1–5.
 48. Gilbert NM, Brien VPO, Lewis AL. Transient microbiota exposures activate dormant *Escherichia coli* infection in the bladder and drive severe outcomes of recurrent disease. *PLoS Pathog*. 2017;13(3):1–19.
 49. Mulvey MA, Schilling JD, Martinez JJ, Hultgren SJ. Bad bugs and beleaguered bladders: Interplay between uropathogenic *Escherichia coli* and innate host defenses. *PNAS*. 2000;97(16):8829–35.
 50. Miao Y, Li G, Xu H, Abraham SN, Miao Y, Li G, et al. A TRP Channel Senses Lysosome Neutralization by Pathogens to Trigger Their Expulsion. *Cell*. 2015;161(6):1306–19.
 51. Ulett GC, Totsika M, Schaale K, Carey AJ, Sweet MJ, Schembri MA. Uropathogenic *Escherichia coli* virulence and innate immune responses during urinary tract infection. *Curr Opin Microbiol*. 2013;16(1):100–7.
 52. Chowdhury P, Sacks S, Sheerin N. Minireview: Functions of the renal tract epithelium in coordinating the innate immune response to infection. *Kidney Int*. 2004;66(4):1334–

- 44.
53. Randow F, MacMicking J, James L. Cellular Self-Defense: how Cell-Autonomous Immunity Protects Against Pathogens. *Science* (80-). 2013;340(6133):701–6.
 54. Mak RH, Kuo H. Pathogenesis of urinary tract infection: an update. *Curr Opin Pediatr*. 2006;18(2):148–52.
 55. Bien J, Sokolova O, Bozko P. Role of Uropathogenic *Escherichia coli* Virulence Factors in Development of Urinary Tract Infection and Kidney Damage. *Int J Nephrol*. 2012;2012:1–15.
 56. Hawn TR, Scholes D, Li SS, Wang H, Yang Y, Roberts PL, et al. Toll-Like Receptor Polymorphisms and Susceptibility to Urinary Tract Infections in Adult Women. *PLoS One*. 2009;4(6):e5990.
 57. Rekha RS, Jagadeeswara S, Muvva R, Wan M, Raqib R. Phenylbutyrate induces LL-37-dependent autophagy and intracellular killing of *Mycobacterium tuberculosis* in human macrophages. *Autophagy*. 2015;11(9):1688–99.
 58. Miao Y, Wu J, Abraham SN, Miao Y, Wu J, Abraham SN. Ubiquitination of Innate Immune Regulator TRAF3 Orchestrates Expulsion of Intracellular Bacteria by Exocyst Complex. *Immunity*. 2016;45(1):94–105.
 59. Wu J, Zhao Q, Li Q, Wan Y, Abraham SN, Miao Y, et al. Collaboration between Distinct Rab Small GTPase Trafficking Circuits Mediates Bacterial Clearance from the Bladder Epithelium. *Cell Host Microbe*. 2017;22(3):330–42.
 60. Sergeeva OA, Goot FG Van Der. Kicking Out Pathogens in Exosomes. *Cell*. 2015;161(6):1241–2.
 61. Mckibben MJ, Seed P, Ross SS, Borawski KM. Urinary Tract Infection and Neurogenic Bladder. *Urol Clin NA*. 2015;42(4):527–36.
 62. Glover M, Moreira CG, Sperandio V, Zimmern P. Recurrent urinary tract infections in healthy and nonpregnant women. *Urol Sci*. 2014;25(1):1–8.
 63. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K. Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infection in Young Women. *J Infect Dis*. 2000;182(4):1177–82.
 64. Stamm WE, Raz R. Factors Contributing to Susceptibility of Postmenopausal Women to Recurrent Urinary Tract Infections. *Clin Infect Dis*. 1999;28(4):723–5.
 65. Demour S, Ababneh MA. Evaluation of Behavioral and Susceptibility Patterns in Premenopausal Women with Recurrent Urinary Tract Infections: A Case Control

- Study. *Urol Int*. 2017;100(1):31–6.
66. Hopkins WJ, Heisey DM, Lorentzen DF, Uehling DT. A Comparative Study of Major Histocompatibility Complex and Red Blood Cell Antigen Phenotypes as Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infections in Women. *J Infect Dis*. 1998;177(5):1296–301.
 67. Zaffanello M, Malerba G, Cataldi L, Antoniazzi F, Franchini M, Monti E, et al. Genetic Risk for Recurrent Urinary Tract Infections in Humans: A Systematic Review. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:1–9.
 68. Smithson A, Sarrias MR, Barcelo J, Suarez B, Horcajada JP, Soto SM, et al. Expression of Interleukin-8 Receptors (CXCR1 and CXCR2) in Premenopausal Women with Recurrent Urinary Tract Infections. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2005;12(12):1358–63.
 69. Cueto M De, Aliaga L, Alós J, Canut A, Los-arcos I, Antonio J, et al. Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tract infection: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35(5):314–20.
 70. Wilson ML, Gaido L. Laboratory Diagnosis of Urinary Tract Infections in Adult Patients. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1150–8.
 71. Pietropaolo A, Jones P, Moors M, Birch B, Somani BK, Jones P. Use and Effectiveness of Antimicrobial Intravesical Treatment for Prophylaxis and Treatment of Recurrent Urinary Tract Infections (UTIs): a Systematic Review. *Curr Urol Rep*. 2018;19(78):1–7.
 72. Lopes A, Contreras S, Haddad J. Recurrent Urinary Tract Infection in the Gynecologic Practice: Time for Reviewing Concepts and Management. *Rev Bras Ginecol Obs*. 2017;39(1):1–3.
 73. Kranz J, Lebert C, Al E. The 2017 Update of the German Clinical Guideline on Epidemiology, Diagnostics, Therapy, Prevention, and Management of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Adult Patients. Part II: Therapy and Prevention. *Urol Int*. 2018;100(3):271–8.
 74. Ahmed H, Davies F, Francis N, Farewell D, Butler C, Francis N. Long-term antibiotics for prevention of recurrent urinary tract infection in older adults: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ Open*. 2017;7:1–7.
 75. Mike LA, Smith SN, Sumner CA, Eaton KA, Mobley HLT. Siderophore vaccine conjugates protect against uropathogenic *Escherichia coli* urinary tract infection. *PNAS*. 2016;113(47):13468–73.

76. Zalewska-piątek B, Piątek R. Alternative treatment approaches of urinary tract infections caused by uropathogenic *Escherichia coli* strains. *Acta Biochim Pol.* 2019;66(2):129–38.
77. Wilhelm H, Rahlfs VW, Lauener PA, Bleßmann SS. Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active *E. coli* fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies. *Int J Antimicrob Agents.* 2002;19(6):1–6.
78. Wade D, Cooper J, Derry F, Taylor J. Uro-Vaxom® versus placebo for the prevention of recurrent symptomatic urinary tract infections in participants with chronic neurogenic bladder dysfunction : a randomised controlled feasibility study. *Trials.* 2019;20(223):1–10.
79. Hisano M, Bruschini IH, Nicodemo IAC, I IIMS. Cranberries and lower urinary tract infection prevention. *Clinics.* 2012;67(6):661–7.
80. Vostalova J, Vidlar A, Simanek V, Galandakova A, Kosina P, Vacek J, et al. Are High Proanthocyanidins Key to Cranberry Efficacy in the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection ? *Phytother Res.* 2015;29(10):1559–67.
81. Papes D, Altarac S, Kranjc B. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol.* 2014;32(1):79–84.