



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Doenças Infecciosas

Suscetibilidade aos antibióticos em isolados de urocultura num Hospital Privado de Lisboa

Carlos Eduardo Delgado Correia

Orientado por:

Prof.^a Doutora Emília Valadas

Co-Orientado por:

Dr. Diogo Mendes Pedro

Junho' 2023

Resumo

A infeção do trato urinário (ITU) é a infeção mais frequente no meio hospitalar e a segunda em doentes em regime de ambulatório, logo a seguir ao foco respiratório. Com o objetivo de conhecer os agentes etiológicos mais comuns na infeção urinária, o seu padrão de suscetibilidade aos antibióticos e inferir a epidemiologia de *Enterobacteriales* produtores de beta-lactamases de espectro alargado (ESBL) causadores deste tipo de infeções, foram analisadas todas as uroculturas que deram entrada no Serviço de Patologia Clínica do Hospital da Luz Lisboa, no período entre janeiro a agosto de 2022. Foram consideradas 15362 uroculturas. Destas, 3467 foram positivas. *Escherichia coli* foi o microrganismo mais isolado (67,5%), seguido por *Klebsiella pneumoniae* (8,6%). Em relação à suscetibilidade aos antibióticos, verificamos que os *Enterobacteriales* apresentam elevada resistência à amoxicilina e amoxicilina/ácido clavulânico. Para estes, os grupos de antibióticos com maior taxa de suscetibilidade foram os carbapenemos, cefalosporinas e aminoglicosídeos. Do total de *E. coli* isoladas, 4,7% revelaram-se positivas para a presença de ESBL, assim como 14,7% do total de *K. pneumoniae*. Os carbapenemos, a fosfomicina e a nitrofurantoína foram os antibióticos com as taxas de suscetibilidade mais elevadas em *E. coli* produtora de ESBL, já o cotrimoxazol e ciprofloxacina foram aqueles a que esta bactéria teve maior resistência. As menores taxas de suscetibilidade em *K. pneumoniae* produtora de ESBL observaram-se na amoxicilina-ácido clavulânico, na piperacilina-tazobactam, no cotrimoxazol e na ciprofloxacina. Este estudo permite dispor de dados necessários para o conhecimento dos diferentes agentes etiológicos mais importantes nas ITU, do panorama de disseminação de bactérias produtoras de ESBL entre a comunidade servida por este hospital e disponibilizar informação sobre os seus padrões de resistências, necessários para se iniciar um tratamento empírico adequado, elaborar guias de tratamento e tomar medidas de controlo de infeção.

Palavras-chave: Infeção do trato urinário, Suscetibilidade aos antibióticos, Beta-lactamases de espetro estendido (ESBL), Tratamento empírico.

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

Abstract

Urinary tract infection (UTI) is the most frequent infection in the hospital environment and the second in outpatients, just after the respiratory source. With the objective of knowing the most common etiological agents in urinary tract infections, their pattern of susceptibility to antibiotics and inferring the epidemiology of *Enterobacteriales* that produce ESBL and cause this type of infection, we analyse all the urine bacteriological exams from the Serviço de Patologia Clínica do Hospital da Luz Lisboa, during the period between January and August 2022. During this period, 15362 urine bacteriological exams were made. The cultural exam was positive in 3467 samples. *Escherichia coli* was the most identified microorganism (67.5%), followed by *Klebsiella pneumoniae* (8.6%). Concerning antimicrobial susceptibility, *Enterobacteriales* presented with a high resistance to amoxicillin and amoxicillin/clavulanic acid. For these bacteria, the groups of antibiotics with the highest susceptibility rate were carbapenems, cephalosporins and aminoglycosides. ESBL were found in 4.7% of all *E. coli* strains and 14.7% of *K. pneumoniae*. Carbapenems, fosfomicin and nitrofurantoin were the antibiotics with the highest susceptibility rates in *E. coli* that produced ESBL, while cotrimoxazole and ciprofloxacin were the ones to which this bacteria had the highest rate of resistance. The lowest susceptibility rates in ESBL-producing *K. pneumoniae* were observed for amoxicillin-clavulanic acid, piperacillin-tazobactam, cotrimoxazole and ciprofloxacin. This study provides vital data concerning the microbiological epidemiology of urinary tract infection agents, the dissemination panorama of ESBL-producing bacteria among the community served by this hospital and offers information on their resistance patterns, essential to start appropriate empirical treatment, to develop treatment guidelines, and to take infection control measures.

Keywords: Urinary tract infection, Antibiotics susceptibility, Extended-spectrum beta-lactamases (ESBL), Empirical therapy.

This dissertation is the sole responsibility of its author, and FMUL is not responsible for the content presented therein.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....	6
2. INTRODUÇÃO GERAL.....	7
2.1. Definição e classificação.....	7
2.2. Microbioma do trato urinário.....	10
2.3. Etiologia.....	11
2.4. Epidemiologia.....	12
2.5. Vias de infecção e fisiopatologia das ITU.....	13
2.6. Diagnóstico de ITU.....	17
2.7. Resistência aos antibióticos.....	22
2.7.1. Mecanismos de resistência.....	23
2.7.2. Mecanismos de resistência aos antibióticos beta-lactâmicos.....	24
2.7.3. Mecanismos de resistência a outros antibióticos.....	28
2.8. Epidemiologia da resistência aos antibióticos.....	29
2.9. Tratamento das ITU.....	30
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	34
4. RESULTADOS.....	38
5. DISCUSSÃO.....	48
6. CONCLUSÃO.....	54
7. BIBLIOGRAFIA.....	56

Nova versão de 20 de julho de 2023.

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1. Manifestações clínicas das ITU.....	15
Quadro 2. Fatores do hospedeiro que predispõem a ITU.....	16
Quadro 3. Sistemas de classificação das beta-lactamases.....	27
Quadro 4. Regimes terapêuticos aconselhados no tratamento cistite não complicada.	32
Quadro 5. Regimes terapêuticos orais aconselhados no tratamento de pielonefrites.	33

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Frequência dos agentes causadores das ITU em doentes internados e em regime ambulatorio.....	41
Tabela 2. Distribuição dos principais agentes isolados por género.....	42
Tabela 3. Taxas de suscetibilidade aos antibióticos em <i>E. coli</i> e <i>K. pneumoniae</i> produtoras de ESBL..	44
Tabela 4. Taxas de suscetibilidade aos antibióticos relacionado com os principais microrganismos identificados..	47

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Distribuição, por serviço de origem, do resultado do exame cultural de urina.	39
Figura 2. Distribuição ITU por género e faixa etária.	40
Figura 3. Taxas de suscetibilidade aos antibióticos testados das principais <i>Enterobacteriales</i> (<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> e <i>P. mirabilis</i>) em estudo.	43
Figura 4. Taxas de suscetibilidade dos isolados de <i>E. coli</i> , produtores e não produtores de ESBL, aos antibióticos testados.	45
Figura 5. Taxas de suscetibilidade dos isolados de <i>K. pneumoniae</i> , produtores e não produtores de ESBL, aos antibióticos testados.	46

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

As infecções do trato urinário (ITU) são as infecções bacterianas, depois das infecções respiratórias, mais frequentes tanto no âmbito comunitário como no nosocomial (Kang et al., 2018).

A prevalência e a etiologia das ITU dependem de fatores subjacentes, quer sejam do tipo epidemiológico ou geográfico, como a idade, o sexo, a existência de comorbidades como diabetes *mellitus*, quer por manobras instrumentais, como a cateterização urinária (Poletto & Reis, 2005 e Sangrador et al., 2005).

Para além da importância de conhecer a prevalência e etiologia das ITU, é também fulcral conhecer o padrão de suscetibilidade aos antibióticos dos agentes responsáveis por este tipo de infeção. Nos últimos anos, tem-se detetado uma progressiva diminuição na sensibilidade dos uropatógenos aos antimicrobianos utilizados habitualmente no tratamento das ITU. Este é um problema crescente, que afeta todas as populações, sendo mais significativo nos Cuidados de Saúde Primários, onde a maioria destas infeções são tratadas empiricamente (Kang et al., 2018 e Junquera et al., 2005).

O aparecimento e disseminação de resistências, entre outros fatores, contribuem, para que o tratamento das ITU constitua, em alguns casos, um importante problema terapêutico (Junquera et al., 2005). Assim, para se instaurar uma terapêutica empírica apropriada e racional, é muito importante conhecer, entre outros fatores, quais são e como evoluem no tempo os padrões de suscetibilidade aos antibióticos mais frequentemente utilizados para o tratamento das ITU, tanto comunitária como nosocomial, na região em estudo (Junquera et al., 2005).

Estes tipos de estudos podem contribuir para uma melhor orientação do médico na prescrição do(s) antimicrobiano/s mais adequado/s para o tratamento empírico deste tipo de infeção, contribuindo também para minimizar o aparecimento e disseminação de resistências.

Este trabalho teve como objetivos:

- 1- Conhecer, de forma abrangente, os microrganismos mais comuns na ITU, quer em doentes internados, quer em doentes em regime de ambulatório, num hospital privado de Lisboa;

2- Conhecer o padrão de suscetibilidade aos antibióticos em doentes internados e em regime de ambulatório;

3- Identificar mecanismos de resistência aos antibióticos como beta-lactamases de espectro alargado (ESBL).

2. INTRODUÇÃO GERAL

2.1. Definição e classificação

Considera-se infeção das vias urinárias a presença e multiplicação de microrganismos na urina, com possível invasão e reação das estruturas tubulares ou parenquimatosas do aparelho urinário ou órgãos anexos (López et al., 2005). Pode ocorrer em diversos locais do trato urinário com diferentes intensidades que vão da presença de bactérias na urina, sem agressão tecidual, à invasão bacteriana dos tecidos com sinais de resposta imune e inflamatória do hospedeiro (Nicolle, 2001).

As ITU podem ser classificadas em função das condições funcionais, anatómicas e evolutivas (Dubbs e Sommerkamp, 2019). Do ponto de vista anatómico, admitem-se dois grupos: as infeções do trato urinário inferior, onde a presença de bactérias se limita à bexiga (cistite), e infeções do trato urinário superior (pielonefrite), que se define como aquela que afeta a pélvis e o parênquima renal (Dubbs & Sommerkamp, 2019 e Kang et al., 2018). Quanto às condições funcionais, pode ser classificada em infeção urinária não complicada, que ocorre em pacientes com o trato urinário normal sob o ponto de vista funcional e anatómico e em infeção urinária complicada, associada a uma dificuldade de eliminação de bactérias do trato urinário, devido a alterações estruturais e funcionais que causem obstrução do fluxo de urina ou a problemas que dificultem o sucesso do tratamento (Kang et al., 2018 e Naber et al., 2006).

Assim, de acordo com as recomendações de 2022 da Associação Europeia de Urologia (EUA), podemos definir 5 grupos distintos de ITU:

- 1- **ITU não complicadas:** são situações agudas, esporádicas ou recorrentes, de infeção urinária baixa (cistite não complicada) e/ou infeção urinária alta

(pielonefrite não complicada) em doentes do sexo feminino não grávidas, sobretudo pré-menopáusicas, sem alterações anatómicas conhecidas, sem anomalias funcionais e sem comorbilidades conhecidas;

- 2- **ITU complicadas:** são todas as que não se enquadram na infeção urinária não complicada, nomeadamente todos os casos que ocorrem em doentes com potencial para desenvolvimento de complicações (todos os homens, mulheres grávidas, doentes com alterações anatómicas ou funcionais, idosos, infeções adquiridas em meio hospitalar, intervenção urológica recente, utilização recente de antibióticos, presença de cateter, stent ou estoma, resíduo vesical superior a 100 ml, uropatia obstrutiva, presença de conduto ileal, transplantados, lesão química ou irradiação do urotélio, doentes renais e imunossuprimidos;
- 3- **ITU recorrentes (IUR):** define-se pela presença de três ou mais infeções urinárias (complicadas ou não complicadas) num ano ou presença de duas ou mais infeções urinárias em seis meses e constituem um problema clínico comum, especialmente em mulheres jovens sexualmente ativas, em grávidas, em mulheres pós-menopausa e em doentes com patologia urológica subjacente;
- 4- **ITU associadas a cateter:** infeção urinária que ocorre num indivíduo cujo trato urinário se encontra cateterizado ou que teve um cateter colocado nas últimas 48h.
- 5- **Urossépsis:** disfunção orgânica grave causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infeção do trato urinário e/ou órgãos genitais masculinos.

Bacteriúria assintomática:

O crescimento de bactérias no trato urinário de um indivíduo assintomático (bacteriúria assintomática) é comum, e corresponde a uma colonização comensal. Estudos clínicos mostraram que bacteriúria assintomática não aumenta a incidência de insuficiência renal, hipertensão ou mortalidade, pode inclusivamente proteger contra uma superinfeção do trato urinário sintomática, portanto, o tratamento desta situação

clínica deve ser realizado apenas em casos de benefício comprovado (grávidas e doentes submetidos a intervenções urológicas) para que o doente evite o risco de selecionar estirpes resistentes aos antibióticos e eliminar uma colonização potencialmente protetora (Bonkat et al., 2022 e Kang et al., 2018).

Na mulher, a incidência de bacteriúria assintomática aumenta com a idade, sendo detetada em 20% das mulheres com idade igual ou superior a 80 anos e em 1 a 5% das mulheres saudáveis em idade pré-menopáusia. *Escherichia coli* é o microrganismo frequentemente implicado. A bacteriúria assintomática é rara nos homens com menos de 70 anos (Bonkat et al., 2022 e Kang et al., 2018).

Do ponto de vista microbiológico, bacteriúria assintomática define-se como o isolamento de mais de 10^5 unidades formadoras de colónias (UFC)/ml da mesma estirpe bacteriana em duas culturas de urina consecutivas nas mulheres e uma nos homens, obtidas por micção (jato médio), na ausência de sintomas (Bonkat et al., 2022).

Cistite aguda não complicada

A cistite aguda é a ITU mais comum e corresponde a um processo de resposta inflamatória do epitélio vesical à invasão bacteriana. Apresenta-se, fundamentalmente, em mulheres sem doenças de base e sem anomalias funcionais ou estruturais. É geralmente sintomática e, na maioria dos casos, uma situação aguda e breve, afetando apenas a superfície da bexiga (Naber et al., 2006).

Cistite e prostatite no homem

A cistite em homens sem envolvimento da próstata é rara e deve ser classificada como uma ITU complicada. É menos frequente que na mulher e ocorre maioritariamente em crianças com menos de 10 anos e em idosos. As infeções nos extremos das idades têm uma forte associação a anomalias urológicas ou a manipulação do aparelho urinário. Deve ser sempre feito o diagnóstico diferencial com prostatite e uretrite, especialmente no jovem sexualmente ativo (Bonkat et al., 2022).

Quando presente prostatite, esta manifesta-se por dor perineal, febre, disúria e, por vezes dor com a ejaculação. A urocultura, toque retal e ecografia estão indicadas para

auxiliar no diagnóstico. A presença de piúria, próstata tumefacta, quente e dolorosa ao toque retal, juntamente com as manifestações sistêmicas, favorecem o diagnóstico de prostatite (Bonkat et al., 2022).

Pielonefrite

A pielonefrite, mais que uma infecção urinária, é uma doença que cursa ocasionalmente com bacteriemia e sintomatologia sistêmica, por exemplo febre, culminando por vezes em sépsis. A sua forma não complicada, no entanto, é definida como a afeção aguda ou crônica do parênquima renal em mulheres não grávidas, na pré-menopausa, sem anormalidades ou comorbidades urológicas relevantes conhecidas (Bonkat et al., 2022).

O número de internamentos hospitalares por pielonefrite é cinco vezes maior nas mulheres do que nos homens. Esta infecção ocorre frequentemente por via ascendente, sendo o microrganismo mais frequentemente isolado *E. coli* (Kang et al., 2018).

2.2. Microbioma do trato urinário

Avanços recentes na análise de comunidades microbianas que colonizam o corpo humano identificaram flora residente no trato urinário humano (TUH). Comparado a muitos outros ambientes microbianos, o TUH humano abriga uma biomassa relativamente baixa. Estes dados relativamente novos que caracterizam a microbiota urinária humana desafiam a teoria com várias décadas da esterilidade do trato urinário na saúde urogenital (Neugent et al., 2020).

Muitos gêneros e espécies têm sido identificados como componentes do microbioma urinário. Os principais microrganismos identificados na população saudável como fazendo parte de um possível microbioma urinário são espécies geralmente consideradas fastidiosas e de crescimento lento. A maioria destas pertence aos gêneros *Lactobacillus*, *Corynebacterium*, *Prevotella*, *Staphylococcus* e *Streptococcus* (Brubaker et al, 2017). Muitos estudos observaram um alto nível de variabilidade entre os indivíduos. Como consequência deste resultado, os microrganismos de uma comunidade microbiana urinária ainda não foram definidos (Neugent et al., 2020).

Estudos realizados identificaram diferenças entre a microbiota urinária masculina e feminina, podendo isto dever-se a diferenças nas estruturas anatómicas, na produção hormonal e nas diferentes composições da urina. Em geral, as mulheres adultas saudáveis têm uma mistura mais heterogênea de população bacteriana do que os homens. As espécies de *Lactobacillus* são os membros mais dominantes do microbioma na urina em mulheres durante a idade fértil. Outros perfis em amostras femininas incluíram membros representativos dos filos Actinobacteria (por exemplo, *Actinomyces*, *Arthobacter*) e Bacteroidetes (por exemplo, *Bacteroides*) que estavam ausentes nas amostras masculinas (Tang et al., 2017).

O microrganismo *Gardnerella* é um exemplo de como está em evolução o conhecimento sobre a origem e composição do microbioma geniturinário. Anteriormente, esta bactéria foi vista como um patógeno associado à vaginose bacteriana, que se acreditava existir apenas em amostras urinárias como resultado da contaminação durante a colheita. No entanto, esta pode existir como membro estável do microbioma vesical em mulheres assintomáticas, quando as amostras são coletadas por aspiração suprapúbica. Além disso, também foi identificado como um membro do microbioma da bexiga e do sulco coronal em homens sem experiência sexual, apoiando ainda mais o seu papel como parte do microbioma urinário (Gerber et al., 2018).

Alguns estudos sugerem que espécies comensais dentro dos microbiomas do trato urogenital, como *Lactobacillus crispatus*, podem atuar para proteger contra a colonização por uropatógenos. No entanto, os mecanismos e a biologia fundamental da relação microbioma urinário-hospedeiro não são totalmente compreendidos (Neugent et al., 2020).

2.3. Etiologia

A etiologia das ITU, em mais de 95% dos casos, são monomicrobianas, mas se há alterações anatómicas das vias urinárias, não é raro isolar mais de um microrganismo (Burruezo et al., 2007). Em mulheres, *E. coli* causa entre 80 a 85% dos episódios de cistite aguda não complicada seguida por *S. saprophyticus* (10 a 15%), *Proteus mirabilis*, *Streptococcus agalactiae* e espécies de *Klebsiella* são responsáveis pela grande maioria

dos episódios restantes. Os uropatógenos procedem, na grande maioria das vezes, da própria flora intestinal (Dubbs & Sommerkamp, 2019).

Em ITU complicadas, *E. coli* continua a ser o agente mais isolado, mas neste tipo de infecção, são relativamente mais frequentes *Enterococcus* spp., *Klebsiella* spp., *P. mirabilis* e *Streptococcus* spp., assim como *Pseudomonas aeruginosa* (Dubbs & Sommerkamp, 2019 e Burruezo et al., 2007).

Na população idosa, o maior uso de cateteres e de instrumentação, torna-a mais predisposta a infecções por bacilos Gram negativo dos géneros *Proteus*, *Klebsiella*, *Serratia* e *Pseudomonas*.

Os microrganismos que causam ITU em doentes com sonda vesical provêm da flora fecal endógena do próprio doente, modificada pela pressão seletiva aos antibióticos. Com frequência, são infecções polimicrobianas, especialmente nos casos de cateterismo prolongado, onde diminui a proporção de isolados de *E. coli* e se torna mais frequente o isolamento de bacilos Gram negativo como *P. aeruginosa* e *K. pneumoniae*, de Gram positivo como *Enterococcus faecalis* e de leveduras do género *Candida* (Alós, 2005)

2.4. Epidemiologia

A ITU é a infecção mais frequente no meio hospitalar e a segunda em doentes em regime de ambulatório, logo a seguir ao foco respiratório, sendo a infecção bacteriana mais frequente nos Cuidados de Saúde Primários (Naber et al., 2006). As variáveis mais importantes a ter em conta na epidemiologia das ITU são: o sexo, a idade, a ausência ou presença de alterações do trato genitourinário, a utilização de cateteres e o facto de a infecção ser sintomática ou assintomática (Patterson, 1997). Dentro destas, há que ter em conta subpopulações específicas com maior suscetibilidade, como as crianças, mulheres grávidas, idosos, doentes com patologia ou terapêutica imunossupressora ou com cateterização (Foxman, 2002).

Sexo e idade

A prevalência e incidência da ITU são mais elevadas no sexo feminino, estimando-se que metade das mulheres tenha uma infecção sintomática ao longo da vida e que em

25% serão recorrentes. O pico de incidência de infecções não complicadas do trato urinário baixo em mulheres observa-se entre os 18 e os 39 anos e devem-se, essencialmente, à atividade sexual e à gestação (Naber et al., 2006 e Burruezo et al, 2007).

No homem, a ITU aparece em idades mais avançadas e, geralmente, associada a alguma anomalia anatômica ou a uma diminuição da atividade bactericida prostática. Em homens jovens, há uma associação entre a presença de ITU e homens que têm sexo com homens, a não circuncisão, relações sexuais com mulheres colonizadas por uropatógenos ou a existência de doenças imunossupressoras, como a infecção por VIH (Burruezo et al, 2007).

Após os 50 anos, a incidência é igualmente elevada em homens e mulheres, possivelmente devido a doenças acompanhadas de diminuição do fluxo urinário, ao aumento de instrumentação das vias urinárias e à obstrução originada pela hipertrofia da próstata, (no caso dos homens) (Nicolle, 2001). Aproximadamente 11% a 25% dos doentes idosos sem cateterização desenvolvem bacteriúria assintomática, que se resolve espontaneamente (Foxman, 2002).

2.5. Vias de infecção e fisiopatologia das ITU

Vias de Infecção

Existem quatro vias de acesso dos microrganismos ao aparelho urinário que, por ordem descendente de frequência, são (Jiménez & Broseta, 2005):

- 1- **Via ascendente:** é o mecanismo mais comum. As bactérias provenientes da flora intestinal do doente alcançam a região periuretral e onde, se falham os mecanismos defensivos, aderem e multiplicam; daí passam para a uretra e alcançam a bexiga. Uma vez na bexiga, as bactérias têm de superar os fatores hidrodinâmicos, assim como os de defesa urinária e vesical. É a via mais importante para a infecção por bactérias Gram negativo.
- 2- **Via direta:** está relacionada com qualquer instrumentação genitourinária, como o cateterismo uretral, a punção renal ou a cirurgia endoscópica.

- 3- **Via hematogénica:** é sempre uma via secundária a um processo infeccioso que desencadeou uma bacteriemia, através da qual os patógenos alcançam o trato urinário. Esta é uma via importante para infecção por bactérias Gram positivas como *S. aureus* ou por fungos *Candida spp.*
- 4- **Via linfática:** o acesso renal dos microrganismos, por esta via, desde o cólon ou bexiga, não foi claramente demonstrado clínica ou experimentalmente.

Fisiopatologia das ITU

As infecções urinárias são o resultado da interação entre a virulência das bactérias e fatores biológicos do doente. A interação entre estes determina a suscetibilidade individual à ITU (Burruezo et al., 2007 e Garin et al., 2006).

A bactéria pode estabelecer infecção progredindo da uretra até à bexiga e depois subindo pelo ureter até ao rim. Em circunstâncias normais, estas bactérias são eliminadas pelo fluxo e propriedades antibacterianas da urina e, em menor medida, pela presença de Imunoglobulina A (IgA) secretora e pela ação de polimorfonucleares presentes na superfície vesical. Se estas bactérias não forem eliminadas, pode ocorrer colonização, ou seja, adesão da bactéria às células do uroepitélio e a sua multiplicação. Esta aderência pode ativar o sistema de apoptose celular, originando uma eventual esfoliação e eliminação das células infetadas do hospedeiro através da urina. No entanto, a bactéria pode libertar-se das células mortas, escapando a este processo de eliminação e assim infetar outras células vizinhas, ocorrendo lesão do epitélio vesical (processo infeccioso). Uma vez no epitélio, ficam protegidas do sistema imunitário do hospedeiro, em níveis subclínicos (Grabe et al, 2015 e Andreu, 2005).

A passagem do processo de colonização para o processo infeccioso depende do equilíbrio entre a virulência da bactéria, os mecanismos de defesa do hospedeiro e a presença ou não de alterações anatómicas ou funcionais no trato urinário (Dubbs & Sommerkamp, 2019 e Andreu, 2005).

As ITU ocorrem quando o uropatógeno, na sua interação com as células do epitélio vesical, estimula a libertação de citocinas, resultando numa resposta inflamatória com sintomas (Kahlmeter, 2003).

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas de ITU dependem da porção do aparelho urinário envolvido, dos agentes etiológicos, da gravidade da infecção e da capacidade do doente em desencadear uma resposta inflamatória contra a infecção (Naber et al., 2006).

A maioria das infecções urinárias são sintomáticas, mas nem sempre os sintomas e sinais clássicos estão presentes. O quadro 1 apresenta as principais manifestações clínicas dos diferentes tipos de ITU.

Quadro 1. Manifestações clínicas das ITU.

Situação clínica	Manifestações clínicas
Bacteriúria assintomática	Sem sintomatologia.
Cistite aguda não complicada	Disúria, urgência miccional, polaquiúria, dor suprapúbica, ausência de corrimento vaginal, ausência de sintomatologia nas 4 semanas anteriores ao episódio.
Pielonefrite aguda não complicada	Febre, arrepios, dor lombar, náuseas, vômitos com ou sem sintomas típicos de cistite.
ITU complicada, com ou sem pielonefrite	Combinação dos sintomas das situações clínicas cistite aguda não complicada e pielonefrite aguda não complicada
ITU em criança Quanto mais jovem, mais inespecífica e variadas são as manifestações clínicas.	Febre, dor abdominal, poliaquiúria, enurese, sintomas inespecíficos (anorexia, irritabilidade ou letargia, vômitos).
ITU em idosos	Dor abdominal, febre, alterações do comportamento (desorientação).
Prostatite	Dor perineal, febre, disúria, urgência miccional, dor com a ejaculação.

Adaptado de Bonkat et al., 2022 e Naber et al., 2006.

Fatores de risco

Existem determinados fatores de risco para infecção do trato urinário, que facilitam a entrada das bactérias para a bexiga, fatores esses que são inerentes ao hospedeiro ou ao microrganismo. A nível do hospedeiro é de considerar fatores anatómicos, genéticos e relacionados com o sistema imunitário. Quanto ao microrganismo, a capacidade de adesão (a presença de moléculas denominadas adesinas facilitam a fixação da bactéria à célula hospedeira), a virulência (por exemplo a presença do antigénio capsular K que inibe a fagocitose ou as hemolisinas que lesam o epitélio tubular renal) e a motilidade (a existência de flagelos permitem a mobilidade ascendente no trato urinário) são fatores relevantes deste (Burruezo et al., 2007).

O quadro 2 resume os principais fatores do hospedeiro que predispõem a ITU.

Quadro 2. Fatores do hospedeiro que predispõem a ITU.

Mecanismo	Fatores de risco
Ascensão facilitada do microrganismo	Anatomia feminina Instrumentação urológica (ex. cateter) * Refluxo vesico-uretral * Relações sexuais
Obstrução primária	Litíase*, neoplasias*, estenoses* Gravidez* Doenças da próstata * Disfunção neurológica da bexiga* Anomalias do trato urinário*
Falência dos mecanismos de defesa	Diabetes <i>mellitus</i> * Imunossupressão* Transplante renal* Terapêutica com imunossupressores* Utilização de diafragma ou espermicidas Baixos níveis de estrogénios
Outros fatores	Utilização abusiva de analgésicos Suplemento com alta dose de zinco Fatores genéticos (ex. grupo sanguíneo com fenótipo não secretor)

*Situações associadas a ITU complicadas. Adaptado de Nicolle, 2001.

2.6. Diagnóstico de ITU

O diagnóstico definitivo de infeção obriga a um estudo microbiológico positivo, no caso da ITU com demonstração, por urocultura, de bacteriúria significativa. O diagnóstico correto e tratamento adequado são essenciais para limitar a morbidade e mortalidade desta patologia e para evitar o uso prolongado ou desnecessário de antibióticos, limitando os custos e efeitos adversos destes fármacos, prolongando a sua eficácia e impedindo a seleção de estirpes resistentes (Costa & Príncipe, 2005).

O diagnóstico clínico/presuntivo de ITU começa com uma história clínica e exame físico detalhado, sendo estes na cistite não complicada de elevado valor preditivo positivo se estivermos na presença de poliúria, disúria e urgência urinária.

Em adição à anamnese, os métodos complementares de diagnóstico podem ser úteis, nomeadamente a análise de urina com tiras-teste (dipstick), a análise microscópica do sedimento urinário e a cultura de urina (urocultura) para diagnóstico e otimização terapêutica e os exames de imagem para exclusão de complicações (Kang et al., 2018, Kasper et al., 2015).

Doentes que apresentem sintomas típicos de cistite não complicada, a realização de urocultura não está recomendada. A cultura de urina é importante para diagnosticar ITU recorrentes ou nos casos de falha terapêutica, principalmente devido ao aumento da resistência microbiana e à necessidade de realizar teste de sensibilidade aos antibióticos (TSA). De acordo com a Norma da DGS nº 015/2011, a urocultura prévia ao tratamento da ITU está recomendada nas seguintes situações:

- na grávida
- no homem
- nas infeções complicadas ou recidivantes da mulher adulta
- na pielonefrite
- na idade pediátrica

Diagnóstico Laboratorial

O diagnóstico laboratorial tem como finalidade a confirmação do diagnóstico clínico e baseia-se na quantificação de leucócitos e bactérias numa amostra de urina.

Para um diagnóstico laboratorial correto é necessário que todas as fases que o compõem sejam cumpridas e realizadas corretamente.

➤ **Colheita de amostras para diagnóstico microbiológico**

As técnicas de recolha de amostras de urina, com exceção da punção suprapúbica, não permitem excluir totalmente a contaminação com bactérias da uretra distal, o que pode levar a interpretações erróneas dos resultados. Este problema na diferenciação entre contaminação e infeção requer o conhecimento dos métodos de diagnóstico do laboratório e da resposta do hospedeiro à infeção (Cueto, 2005).

A colheita pela técnica do jato médio é a mais frequentemente utilizada na recolha de amostras de urina para exame bacteriológico. Este procedimento exige uma recolha cuidadosa em frascos estéreis da urina da porção intermédia da micção (rejeitando a inicial). Tradicionalmente, para evitar a contaminação, especialmente em mulheres, é recomendado que se lave a área genital antes da recolha. No entanto, atualmente, existem dados que sugerem que o procedimento de recolha por esta técnica em mulheres pode não ser absolutamente necessário, desde que se garanta que a amostra de urina não entre em contacto com os genitais externos (Cueto, 2005).

A concentração de bactérias é maior na primeira urina da manhã e mesmo não sendo imprescindível, é o período ideal para a recolha de amostras para urocultura (Cueto, 2005).

A amostra de urina para cultivo pode também ser obtida diretamente da bexiga por sonda vesical, evitando a possível contaminação com a flora uretral. No entanto, esta técnica pode introduzir microrganismos na bexiga e produzir uma ITU iatrogénica, estando apenas indicada em pacientes em que não se consegue recolher pela técnica do jato médio, como em imobilizados, com alterações neurológicas, crianças, etc. (Narciso et al., 2012).

A punção suprapúbica é outra das técnicas de recolha e permite obter urina diretamente da bexiga através da parede vesical. É a técnica preferida para a colheita de urina em crianças (Cueto, 2005).

Após a colheita, a urina deve ser transportada para o laboratório tão rápido quanto possível, devendo ser semeada até uma hora após a colheita. Caso contrário, as amostras devem ser refrigeradas a 4°C, de forma a impedir a proliferação das bactérias, ou então, quando a refrigeração imediata não é possível, a urina deve ser colhida para recipientes com conservante, como por exemplo ácido bórico e colocada à temperatura ambiente (Narciso et al., 2012). O uso destes conservantes pode inibir alguns uropatógenos, sendo, portanto, o seu emprego discutível. As amostras refrigeradas devem ser processadas até 24 horas após a colheita (Cueto, 2005).

➤ **Exame sumário de urina e análise microscópica do sedimento urinário**

O exame sumário de urina inclui, entre outros, a deteção de leucócitos por meio da deteção da esterase leucocitária, eritrócitos (por meio da deteção de hemoglobina) e nitritos, importantes para o diagnóstico de piúria, hematúria e presença de bactérias. A esterase leucocitária é um marcador da presença de leucócitos na urina, no entanto, não permite excluir leucócitos de origem vaginal, por exemplo. Desta forma, os resultados podem ser falsamente positivos. A sensibilidade da esterase leucocitária isolada para ITU está entre 59% e 96%. Estes resultados também podem ser influenciados por uma alta concentração de glicose ou de proteínas, pelo uso de glicocorticoides e por doenças virais (Dubbs & Sommerkamp, 2019).

A deteção de nitritos sugere a presença de infeção, mas apenas bactérias da família *Enterobacteriales* convertem nitratos a nitritos, podendo, por este motivo, darem falsos-negativos (Dubbs & Sommerkamp, 2019 e McCarter et al., 2009).

Apesar do diagnóstico de ITU se confirmar, demonstrando por urocultura a existência de bacteriúria significativa, a existência de leucocitúria e hematúria

são bons indicadores de ITU, pelo que é essencial realizar uma análise quantitativa do sedimento urinário a todas as amostras recebidas para cultura, com a finalidade de determinar o número de leucócitos presentes (McCarter et al., 2009).

A avaliação microscópica do sedimento urinário deve seguir os resultados positivos da análise sumária de urina e envolve a visualização direta ao microscópio para contagem de hemácias e leucócitos, bactérias e células epiteliais. Este tipo de avaliação ajuda a determinar se a amostra é contaminada através da observação de células escamosas vaginais, invalidando, assim, os resultados da urocultura (ou seja, a urina foi mal colhida). Este exame permite também a observação de cilindros leucocitários que, estando presentes, sugerem afetação renal. A hematúria e a piúria são frequentemente indicadores de uma resposta inflamatória, mas a sua presença pode dever-se apenas a hemorragia por outras causas (p.ex. hemorragia da bexiga ou de massas renais). A presença de mais de 5 a 10 leucócitos por campo é um critério importante para o diagnóstico de ITU. No entanto, em doentes com cateteres urinários a presença de piúria é ubíqua, não sendo indicativa de infeção (Dubbs & Sommerkamp, 2019 e McCarter et al., 2009).

➤ **Urocultura**

A urocultura realiza-se com o objetivo de quantificar o número de bactérias/mL, isolar e identificar o agente etiológico causador da infeção.

A técnica de cultura mais utilizada é a realização da sementeira com ansa calibrada, que permite depositar um volume determinado de urina sobre a superfície do meio de cultura.

Os meios de cultura recomendados para urocultura são dois: um seletivo e diferencial, como agar MacConkey, que permite o crescimento de *Enterobacteriales* e bacilos Gram negativos não fermentadores, e um meio de agar de sangue para Gram positivos e leveduras. Muitos laboratórios preferem

utilizar como único meio de cultura o agar CLED (cistina-lactose deficiente em eletrólitos), que é um meio diferencial não seletivo, que permite o crescimento de bactérias Gram negativas, Gram positivas e leveduras e inibe o fenómeno de *swarming* de *Proteus* spp (Cueto, 2005).

Os laboratórios deverão ter um algoritmo para a valorização das culturas que considere o número de agentes isolados, o seu número, o tipo de amostra e, se disponível, a informação clínica (McCarter et al., 2009). Importa referir que a urocultura pode fornecer falsos-negativos, especialmente na infeção precoce ou quando a quantidade de bactérias é reduzida ou diluída, em doentes já submetidos a antibioterapia ou com infeção por determinados agentes que não são isolados pelos meios comumente utilizados, mas também incerteza diagnóstica pela contaminação da amostra durante a colheita de urina. A presença de células epiteliais na análise sugere uma amostra contaminada (Dubbs & Sommerkamp, 2019).

➤ **Estudo de sensibilidade a antibióticos**

O teste de sensibilidade *in vitro* a antibióticos, ou antibiograma, é um exame complementar à urocultura e fornece a informação sobre quais os antibióticos potencialmente úteis. Essencialmente, o antibiograma define a atividade *in vitro* de um antibiótico contra um determinado microrganismo e reflete a capacidade deste para inibir o crescimento de uma bactéria ou população bacteriana (Esteve, 1998). A seleção dos antibióticos a testar deve ser adequada ao tipo de microrganismo, à sua proveniência clínica e deve adaptar-se às necessidades de cada laboratório (Esteve, 1998).

Os testes de suscetibilidade aos antibióticos deverão ser realizados segundo normas estabelecidas e estandardizadas por organizações científicas, tais como o *European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) e o *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) (McCarter et al., 2009).

2.7. Resistência aos antibióticos

A resistência aos antibióticos é um problema profundo e complexo, para o qual contribui a utilização excessiva nos países desenvolvidos, e a utilização deficitária e/ou desregulada naqueles com piores condições socio-económicas. Assim, se é fundamental o conhecimento epidemiológico local e regional para uma prescrição empírica apropriada e racional, também o estudo microbiológico individual é ímpar para dirigir a terapêutica e prevenir a emergência e disseminação de estirpes resistentes (OMS, 2014). De facto, o não emprego de estratégias de descalação eficazes a uma escala local e individual é um importante promotor da resistência aos antimicrobianos. Assim, é evidente que a prescrição errada de antibióticos é o principal fator responsável pela disseminação de estirpes resistentes, com impacto individual, para a comunidade e de Saúde Pública manifesto. Efetivamente, nos Estados Unidos admite-se que, globalmente, 50% da prescrição antibiótica seja incorreta, correspondendo à abordagem de infeções virais, e que entre 10% e 50% das prescrições destes fármacos no ambulatório sejam desnecessárias (Wannmacher, 2004).

A aquisição e a transferência de genes de resistência aos antibióticos associados à seleção exercida pelo uso intensivo destas substâncias explicam a situação alarmante em medicina humana à escala mundial. De facto, são cada vez mais prevalentes os denominados microrganismos epidemiologicamente importantes, estirpes frequentemente multirresistentes e de tratamento desafiante. Neste grupo incluem-se o *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA), *Enterobacteriales* multirresistentes, *P. aeruginosa* pelo menos resistente aos carbapenemos, entre vários outros.

Internacionalmente, a vigilância e análise dos dados de resistência aos antimicrobianos é da responsabilidade da Organização Mundial de Saúde, permitindo a monitorização da evolução epidemiológica e implementação de medidas de controlo a nível global (Sequeira, 2004). No caso particular da Europa, a vigilância é realizada pelo *European Centre for Disease Prevention and Control* através do *European Surveillance of Antimicrobial Consumption* (ESAC), que conta com a colaboração dos laboratórios

nacionais de referência, em Portugal, sito no Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge.

2.7.1. Mecanismos de resistência

Um antibiótico é considerado eficaz, se ele atingir o alvo, ligar-se a ele e interferir na sua função. Por outras palavras, a concentração de antibiótico no local da infeção deve ser suficiente para inibir o crescimento do microrganismo agressor. Se isto for conseguido, o microrganismo é considerado sensível ao antibiótico. Se não for possível obter com segurança uma concentração inibitória ou bactericida, o microrganismo é considerado resistente ao antibiótico (Waller et al., 2018).

A resistência aos antibióticos apresentada pelas bactérias pode ser considerada de dois tipos (Waller et al., 2018; Tafur et al., 2008):

- **Inata ou intrínseca:** refere-se a uma resistência que a bactéria já possui para determinado antibiótico sem uma exposição prévia ao mesmo. Pode dever-se a características particulares do antibiótico ou da bactéria, que impedem o acesso normal do fármaco ao local específico de atuação. Também pode ocorrer por modificações naturais da estrutura alvo do antimicrobiano;
- **Adquirida:** ocorre quando a bactéria entra em contato com o antibiótico e se torna insensível ao mesmo, por exemplo, através de um tratamento inadequado. Este tipo de resistência pode adquirir-se por mutação de genes já existentes, aquisição de material genético exógeno (por transformação, transdução e conjugação) e por mutação do material genético adquirido. Neste tipo de resistência consideram-se quatro grandes mecanismos: a alteração da permeabilidade, a alteração do local de ação, a bomba de efluxo e o mecanismo enzimático que altera a estrutura química do antibiótico.

2.7.2. Mecanismos de resistência aos antibióticos beta-lactâmicos

Os quatro principais mecanismos de resistência aos beta-lactâmicos são (Drawz & Bonomo, 2010):

1. **Modificação do alvo**, isto é, alterações nas *Penicillin-Binding Proteins* (PBPs) impede que os antibióticos beta-lactâmicos se liguem a estas e, conseqüentemente, o antibiótico torna-se menos efetivo na inibição da síntese da parede celular. Este é o principal mecanismo de resistência aos beta-lactâmicos em microorganismos Gram positivos. Assim, é frequente estas bactérias adquirirem o gene *mecA*, disseminado por transferência horizontal de genes que se encontram no elemento genético móvel denominado *staphylococcal cassette cromossomo mec* (SCCmec). Estas estirpes, denominadas de MRSA, são resistentes a virtualmente todos os beta-lactâmicos, por incapacidades destes se ligarem à nova conformação da PBP2 estafilocócica, a PBP2a;
2. **Redução da expressão de proteínas da membrana externa** (no caso de bactérias Gram negativo), impedindo que o antibiótico alcance as PBP da membrana plasmática interna;
3. **Bombas de efluxo** capazes de fazer a extrusão do antibiótico para fora da célula;
4. **Produção de beta-lactamases.**

Beta-lactamases

A produção de beta-lactamases é o mecanismo de resistência aos antibióticos beta-lactâmicos mais importante, sobretudo nas bactérias Gram negativas. As beta-lactamases são enzimas que têm a capacidade de degradar o anel beta-lactâmico, característica molecular que define a família destes antibióticos, levando à inativação dos mesmos. Podem estar codificadas em plasmídeos ou no cromossoma bacteriano. No primeiro caso, estas enzimas são, normalmente, inativadas pelos inibidores das beta-lactamases, como é o caso do ácido clavulânico. No caso das beta-lactamases codificadas no cromossoma são, normalmente, induzíveis, ou seja, a sua produção é exacerbada pela

exposição do microrganismo ao antibiótico (nomeadamente às cefalosporinas) e não são inativadas pela presença de um inibidor como o ácido clavulânico (Drawz e Bonomo, 2010).

Já se identificaram mais de 850 enzimas beta-lactamases e atendendo a esta tão grande diversidade foram propostos vários sistemas de classificação. As classificações mais utilizadas são a classificação de Ambler (classe molecular), que agrupa as beta-lactamases em classes de A a D, com base na sequência de aminoácidos e a classificação de Bush-Jacoby-Medeiros (classe funcional), que classifica as enzimas com base no perfil de substrato e da sua suscetibilidade aos inibidores das beta-lactamases. Este último sistema sofreu alterações desde a sua publicação original e é, agora, denominado de sistema de classificação de Bush-Jacoby (Drawz e Bonomo, 2010).

O quadro 3 resume as principais características de cada uma das classes de beta-lactamases, assim como as principais enzimas de cada grupo.

Na classificação com base nas propriedades funcionais das enzimas, podemos encontrar:

- **grupo um**, composto por cefalosporinas, pertencente à classe molecular C e resistente ao ácido clavulânico. As AmpC, pertencentes a esta classe, e os microrganismos que as expressam, são normalmente ativas em penicilinas, têm maior atividade em cefalosporinas e são capazes de hidrolisar cefamicinas como a cefoxitina. Os inibidores de beta-lactamases, como o ácido clavulânico, tazobactam e sulbactam têm menor atividade em AmpC, no entanto, algumas são inibidas pelo tazobactam e sulbactam (Bush, 2011);
- **grupo dois**, representa o maior grupo de beta-lactamases, é composto por penicilinas, carbapenemas e beta-lactamases de espectro alargado (ESBL), pertencem à classe molecular A e D e têm sensibilidade variável aos inibidores. Dentro da classe A, as KPC (Carbapenemase de *Klebsiella pneumoniae*) são as mais relevantes na prática clínica, estando, normalmente, associadas a multirresistência e apresentam suscetibilidade a alguns inibidores de beta-lactamases. Dentro da classe D, destaca-se a família OXA (oxacillin-hydrolyzing), que possui uma suscetibilidade variável não só aos carbapenemos como aos

inibidores das beta-lactamases. Em *Enterobacteriales*, destaca-se a OXA-48 e suas variantes, encontrando-se disseminada internacionalmente, principalmente em *K. pneumoniae* (Dortet et al., 2014).

- **grupo três** é composto pelas metalo-beta-lactamases (MBL), pertencem à classe molecular B, são caracterizadas pela sua capacidade de inativar todos os beta-lactâmicos, exceto o aztreonamo, e de apresentarem resistência aos inibidores das beta-lactamases. A *P. aeruginosa* possui vários mecanismos de resistência aos carbapenemos, sendo o mais importante destes a síntese de carbapenemases, incluindo MBL.

Entre as beta-lactamases, destacam-se as ESBL, que se caracterizam pela capacidade de hidrolisarem as penicilinas, monobactamos e as cefalosporinas de primeira, segunda e terceira geração. Podem ainda ser resistentes a aminoglicosídeos, fluoroquinolonas e cotrimoxazol. São suscetíveis à ação dos carbapenemos. O ácido clavulânico, tazobactam, e outros inibidores de beta-lactamases são normalmente efetivos contra ESBL, contudo, algumas variantes de resistência e inibidores têm sido descritas (Dortet et al., 2014).

Têm sido descritos fatores de risco para colonização e infecção por microrganismos produtores de ESBL, tais como: idade avançada dos doentes, existência de internamento prévio, intervenção cirúrgica, uso de antibióticos ou presença de dispositivo médico nos 30 dias anteriores ao episódio, corticoterapia prolongada nos últimos 12 meses, infecções urinárias recorrentes, malformações nefro-urológicas, profilaxia antibiótica com cefalosporinas e ITU prévias por estirpes de *Klebsiella* spp., mesmo que se tratassem de estirpes não produtoras de ESBL (Simões et al., 2020).

Quadro 3. Sistemas de classificação das beta-lactamases.

Classificação Bush- Jacoby (classe funcional)	Classificação de Ambler (classe molecular)	Substrato preferencial	Inibida por AC ou TZB	Enzima(s) representativa(s)
1	C	Cefalosporinas	N	AmpC de <i>E.coli</i>
1e	C	Cefalosporinas	N	CMY-37
2a	A	Penicilinas	S	PC1
2b	A	Penicilinas, Cefalosporinas	S	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	A	Cefalosporinas de largo-espectro, monobactâmicos	S	TEM-3, SHV-2, CTX-M-15
2br	A	Penicilinas	N	TEM-30, SHV-10
2ber	A	Cefalosporinas de largo-espetro, monobactâmicos	N	TEM-50
2c	A	Carbenicilina	S	CARB-3
2ce	A	Carbenicilina, Cefepime	S	RTG-4
2d	D	Oxacilina	Variável	OXA-1, OXA-10
2de	D	Cefalosporinas de largo-espectro	Variável	OXA-11, OXA-15
2df	D	Carbapenemos	Variável	OXA-23, OXA-48
2e	A	Cefalosporinas de largo-espectro	S	CepA
2f	A	Carbapenemos	Variável	KPC-2, SME-1
3 ^a	B (B1)	Carbapenemos	N	IMP-1, VIM-I, L1
3b	B	Carbapenemos	N	CphA, Sfh-1

Legenda: AC – Ácido clavulânico; TZB – Tazobactam; N – Não; S – Sim.

Adaptado de Magalhães, 2014.

2.7.3. Mecanismos de resistência a outros antibióticos

A resistência às fluoroquinolonas está codificada no cromossoma ou em plasmídeos. A resistência codificada pelo cromossoma leva à diminuição da permeabilidade da membrana externa (devido à perda de porinas), a uma expressão excessiva de bombas de efluxo naturais ou a mutações nas subunidades da DNA girase e da topoisomerase IV e por resistência codificada em plasmídeos (*Plasmid-mediated quinolone resistance* - PMQR). Os PMQR codificam uma proteína que protege a DNA girase e a topoisomerase IV da inibição pelas fluoroquinolonas, uma acetiltransferase capaz de acetilar a ciprofloxacina e bombas de efluxo (Hoek et al., 2011).

A resistência aos aminoglicosídeos pode ocorrer através de vários mecanismos como seja a diminuição da permeabilidade, por efluxo ativo, alteração do ribossoma e inativação do antibiótico por produção de enzimas modificadoras. O mecanismo mais frequente é a modificação por enzimas, que podem ser de vários tipos como acetiltransferases (AAC), nucleotidiltransferases (ANT) ou adeniltransferases e fosfotransferases (APH) (Ramirez e Tolmasky, 2010).

No grupo dos glicopéptidos, a resistência deve-se à produção de precursores de peptidoglicano modificados que terminam em D-Ala-D-Lac (D-alanil-D-lactato) ou D-Ala-D-Ser (D-alanil-D-serina), fazendo com que estes tenham pouca afinidade para esta classe de antibióticos. No entanto, o uso destes precursores como substrato para a construção da parede celular não está afetado. Este mecanismo de resistência é frequente no género *Enterococcus* e é codificado por elementos genéticos móveis ou no cromossoma (Kristich et al., 2014).

A resistência em *S. aureus* MRSA pode surgir com a transferência do operão *vanA* de *Enterococcus*. No entanto, em *S. aureus* é mais frequente a resistência intermédia à vancomicina, VISA e hVISA (*Vancomycin-intermediate S. aureus* e *heterogenous-VISA*). Este fenótipo intermédio desenvolve-se por pressão seletiva prolongada com vancomicina e parece estar relacionado com um espessamento da parede celular e um aumento de precursores de peptidoglicano não ligados. Estes precursores de peptidoglicano livres ligam-se aos antibióticos glicopéptidos e impedem a sua interação com os precursores que se encontram na parede celular (Becker et al., 2014).

A resistência às sulfonamidas envolve a ação de pelo menos quatro genes: gene *sul1* (cromossômico), gene *sul2* (plasmídico), gene *sul3* (plasmídico) e o gene cromossômico *folP*. Os três primeiros codificam a dihidropteroato sintetase (DHPS) com diferentes conformações, enquanto que mutações no gene cromossômico *folP* originam alterações na estrutura da DHPS. Todas estas mudanças de conformação do alvo impedem a ligação do antibiótico (Bergmann et al., 2014).

Relativamente ao trimetoprim, a resistência poderá dever-se a vários mecanismos como mutações espontâneas na dihidrofolato redutase (DHFR) intrínseca, existência de uma DHFR intrínseca naturalmente resistente ao antibiótico, aumento da síntese da enzima alvo e a aquisição de genes *dfp*, que codificam DHFR resistentes e que podem ser encontrados em plasmídeos (Bergmann et al., 2014).

2.8. Epidemiologia da resistência aos antibióticos

O relatório anual da rede europeia de vigilância à resistência antimicrobiana (EARS-Net, do inglês *European Antimicrobial Resistance Surveillance*) de 2022 reporta novamente o que já se verificava em relatórios anteriores, de que a Europa apresenta grandes disparidades no consumo de antibióticos que parecem seguir um padrão geográfico, ou seja, os países do sul da Europa consomem mais antibióticos do que os do norte. Esta variação geográfica no consumo de antibióticos reflete-se nas taxas de resistências, onde estas são mais baixas nos países do norte da Europa e mais altas nos países do sul e leste da Europa. Não houve padrão geográfico distinto para *E. faecium* resistente à vancomicina.

Quanto ao consumo de antibióticos em Portugal, apesar de se verificar uma diminuição em anos recentes, em 2019 continuava evidente um consumo superior ao de alguns países da Europa, embora o valor se encontre dentro da média dos países que integram o programa de Vigilância Europeia do Consumo de Antimicrobianos (*European Surveillance of Antimicrobial Consumption – ESAC*, 2022). De destacar, a diminuição do consumo de fluoroquinolonas, uma das classes mais associadas à emergência de resistências, que caiu 69% entre 2014 e 2020, igualando a média europeia.

As taxas de resistência aos antimicrobianos para as espécies sob vigilância (*E. coli*, *K. pneumoniae*; *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Acinetobacter species*; *S. pneumoniae*, *E. faecalis* e *E. faecium*) continuam a ser altas, em geral, nos 29 países europeus em estudo. No entanto, o relatório EARS-Net de 2022, mostra que na maioria destas espécies e para a maioria dos antimicrobianos em estudo, houve uma tendência decrescente na taxa média de resistências durante o período de 2016-2020. As exceções a isto foram a resistência aos carbapenemos em *E. coli* e *K. pneumoniae* e a resistência à vancomicina em *E. faecium*, para a qual houve um aumento significativo das resistências nesse período.

A resistência aos antibióticos tem apresentado, em Portugal, de acordo com o relatório de 2021 do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos (PPCIRA), desde 2013, uma tendência globalmente decrescente em termos dos microrganismos que são habitualmente monitorizados pelo EARS-Net, nomeadamente a resistência do *Acinetobacter* aos carbapenemes (que diminuiu de 70% para 15%) ou do *S. aureus* à meticilina (de 48% para 30%) .

No período entre 2016-2020, em Portugal, as resistências em *E. coli* relativamente à amoxicilina/ampicilina, às fluoroquinolonas, às cefalosporinas de 3.^a geração e aminoglicosídeos, houve uma tendência significativa de diminuição das taxas de resistências por parte desta bactéria a estas classes de antibióticos (PPCIRA, 2021).

2.9. Tratamento das ITU

O tratamento das ITU para que seja efetivo, a *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) recomenda que os clínicos conheçam bem as recomendações das várias sociedades científicas, que obtenham informação sobre as taxas de resistência locais e que se realizem estudos periódicos de vigilância para monitorizar alterações que ocorram na suscetibilidade aos antimicrobianos dos uropatógenos.

O tratamento antimicrobiano é aplicado a qualquer ITU sintomática e a escolha do antibiótico deve basear-se no conhecimento das resistências locais. Este deve ser bem tolerado, ser bem absorvido, atingir concentrações adequadas, ter um espectro de atividade idealmente limitado aos uropatógenos, taxa de resistência inferior a 20% e ser economicamente acessível (Kang et al., 2018).

Terapêutica de cistite não complicada

Os antimicrobianos recomendados pela DGS como primeira escolha no tratamento empírico da cistite não complicada na mulher não grávida são a fosfomicina e a nitrofurantoína. A recomendação destes dois fármacos justifica-se por estes atingirem boas concentrações urinárias, serem de baixo custo e as suas taxas de resistência em *E. coli* serem em geral, muito baixas. No entanto, de referir que a nitrofurantoína não é ativa para *P. mirabilis* e *Klebsiella* spp e que estes dois antibióticos não estão recomendados em doentes com uma taxa de filtração glomerular (TFG) inferior a 30 ml/min ou em hemodialise (DGS, 2011).

Os beta-lactâmicos, nas recomendações da DGS, são segunda linha no tratamento empírico da cistite não complicada, podendo ser usados em caso de resistência e alergia a antibióticos de primeira linha, disfunção renal (TFG inferior a 30 mL/min) e ITU por *Enterobacteriales* diferentes de *E coli* (*K. pneumoniae*, *P. mirabilis*).

A prevalência de ITU da comunidade causadas por *Enterobacteriales* produtoras de ESBL está a aumentar. O papel da amoxicilina-ácido clavulânico no tratamento destas ITU é muito limitado, o que leva a que esta associação de antibióticos não esteja recomendada como tratamento de 1ª linha (Bader et al., 2020 e Kang et al., 2018). As opções de tratamento oral para a *Enterobacteriales*-ESBL incluem fármacos de outras classes, associações entre beta-lactâmicos/inibidores beta-lactamases se suscetível, ou, eventualmente, associações sinérgicas entre beta-lactâmicos (p.e. pivmecillinam (não disponível em Portugal)) com amoxicilina-ácido clavulânico ou cefixima com amoxicilina-clavulanato) (Bader et al., 2020).

O trimetoprim-sulfametoxazol ou cotrimoxazol já não é recomendado como opção de 1ª linha para o tratamento empírico de cistite não complicada devido às altas taxas de resistência em *E. coli* urinária que excede 20%. No entanto, a diferença regional nos padrões de resistência aos antibióticos deve ser considerada na possível escolha deste antibiótico. Deve ser usado com precaução em doentes idosos devido ao risco de lesão renal aguda e hipercaliemia (Bader et al., 2020).

As fluoroquinolonas não são recomendadas como antibióticos de 1ª linha no tratamento empírico de cistite não complicada devido ao aumento das taxas de

resistência, particularmente entre *E coli*, o que se deve, provavelmente, ao elevado consumo destes antibióticos nas últimas décadas, pelo seu largo espectro de ação e risco de complicações (Kang et al., 2018).

Nas recidivas após tratamento, deve-se realizar urocultura com TSA, utilizar empiricamente um antibiótico de um grupo diferente e posteriormente ajustar a terapêutica de acordo com a suscetibilidade do agente isolado em cultura. (DGS, 2011).

No quadro 4 estão resumidos os regimes terapêuticos aconselhados no tratamento de cistites não complicadas, segundo a norma da DGS nº 015/2011.

Quadro 4. Regimes terapêuticos aconselhados no tratamento de cistite não complicada.

População	Antibióticos	Dose diária	Duração da terapêutica
Cistite aguda não complicada da mulher não grávida e homens ^{c)}	Nitrofurantoína ^{a)}	100 mg 6/6 horas	5-7 dias
	Fosfomicina ^{a)}	3000 mg /dia	1 dia
	Amoxicilina/ácido clavulânico	625 mg (500+125 mg) 8/8 horas	5-7 dias
Cistite aguda não complicada da mulher grávida	Fosfomicina	3000 mg /dia	1 dia
	Amoxicilina/ácido clavulânico ^{b)}	625 mg (500+125 mg) 8/8 horas	5-7 dias

a) Exceto em doentes com TFG inferior a 30ml/min ou em hemodiálise.

b) Deve ser evitada no primeiro trimestre de gravidez.

c) Na ausência de prostatite.

Adaptado da norma da DGS nº 015/2011.

Terapêutica de pielonefrite não complicada

Os casos ligeiros a moderados de pielonefrite, em indivíduos sem comorbilidades nem obstrução das vias urinárias, podem ser tratados por via oral no domicílio.

De acordo com a DGS, em Portugal, as cefalosporinas são os antibióticos de 1ª linha que estão recomendados para o tratamento empírico de pielonefrite ligeira a moderada e pielonefrite grave. No caso de pielonefrite ligeira a moderada é recomendado ceftriaxone endovenoso ou intramuscular, seguido de cefuroxima oral por

5 dias ou levofloxacina, no caso de doentes intolerantes aos beta-lactâmicos, ou outros antibióticos que tenham revelado eficácia comprovada no TSA. No caso de pielonefrite grave é recomendado ceftriaxone endovenoso ou intramuscular, seguido de antibioterapia dirigida pelo TSA.

A fosfomicina e nitrofurantoína, embora eficazes para a cistite, não o são para a pielonefrite, isto porque estão concentradas principalmente na bexiga, não atingindo concentrações séricas significativas (Dubbs & Sommerkamp, 2019).

No quadro 5 estão resumidos regimes terapêuticos aconselhados no tratamento de pielonefrites de acordo com a norma da DGS nº 015/2011.

Quadro 5. Regimes terapêuticos orais aconselhados no tratamento de pielonefrites.

População	Antibióticos	Dose diária	Duração da terapêutica
Pielonefrite ligeira a moderada	Ceftriaxone seguido de cefuroxime-axetil	1g IV ou IM (1 toma) 500 mg 12/12 horas PO	7 dias
	Levofloxacina ^{a)}	750 mg/dia	5 dias
Pielonefrite grave	Ceftriaxone	2g/dia IV ou IM	Decisão em meio hospitalar
	Gentamicina seguida de antibioterapia dirigida por TSA	5mg/kg/dia IV	Decisão em meio hospitalar

a) Em doentes intolerantes aos beta-lactâmicos.

Adaptado da norma da DGS nº 015/2011.

Terapêutica de ITUs complicadas

Para um tratamento correto de uma ITU complicada é obrigatório fazer uma abordagem adequada da anormalidade anatómica ou funcional urológica ou dos fatores com potencial de desenvolver complicações subjacentes (Bonkat et al., 2022).

A terapêutica antibiótica ideal para ITU complicadas depende da gravidade da doença na apresentação, dos padrões de resistência local aos antibióticos e de fatores específicos do hospedeiro (como alergias). Para além disto, é obrigatório a realização de urocultura e testes de suscetibilidade aos antibióticos, devendo a terapêutica empírica inicial ser posteriormente dirigida. De referir que, para o tratamento empírico a administrar, as fluoroquinolonas não deverão ser consideradas como primeira escolha, especialmente quando o doente fez uso de ciprofloxacina nos últimos seis meses, exceto, eventualmente, caso haja hipersensibilidade documentada às restantes classes farmacológicas. (Bonkat et al., 2022).

No caso de uma prostatite, o tratamento empírico deve ser feito com antibióticos que penetrem no tecido prostático, de preferência com cotrimoxazol ou fluoroquinolonas, durante pelo menos duas a quatro semanas (Bonkat et al., 2022).

3. MATERIAL E MÉTODOS

Caracterização da Unidade Hospitalar

O grupo Luz Saúde foi criado em 2000. É um dos maiores grupos privados de prestação de cuidados de saúde no mercado português. O grupo é composto por uma rede integrada de prestação de cuidados de saúde, que incorpora unidades hospitalares (onde se integra o Hospital da Luz Lisboa), clínicas ambulatoriais, hospitais de cuidados especializados e residências especialmente vocacionadas para a terceira idade.

O Hospital da Luz Lisboa é composto por um hospital de agudos e um hospital residencial num complexo integrado de saúde. Disponibiliza todas as valências médicas e cirúrgicas, possuindo bloco operatório, maternidade com bloco de partos, internamento de agudos, cuidados continuados, paliativos e cuidados intensivos, laboratórios de patologia clínica e anatomia patológica.

Este Hospital dispõe de uma lotação oficial de 400 camas (das quais 32 são de cuidados intensivos e intermédios) e serviço de urgência de adultos, pediatria e ginecologia-obstetrícia, disponível 24 horas por dia, com um número médio de 200 episódios de urgência por dia.

Período e desenho

O presente estudo é retrospectivo. Foram incluídos todos os exames bacteriológicos de urina que deram entrada no Serviço de Patologia Clínica do Hospital da Luz Lisboa oriundos dos serviços de internamento, urgência e consulta externa, durante o período compreendido entre janeiro 2022 e agosto de 2022. Foram também incluídos os resultados dos testes de suscetibilidade aos antibióticos nos isolados de:

- *Enterobacteriales*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Enterococcus* spp.
- *Staphylococcus* spp.

Obtenção dos resultados

A obtenção dos resultados das uroculturas e dos TSA foi feita diretamente do sistema informático do Laboratório de Patologia clínica, não sendo efetuada qualquer prática laboratorial pelo autor do estudo.

Os procedimentos de recolha, conservação, transporte e análise laboratorial das amostras de urina foram desenvolvidos de acordo com o manual interno da qualidade do laboratório. Os dados foram obtidos utilizando o *software Appolo®*, versão 3.0, habitualmente utilizado para a gestão laboratorial do Serviço de Patologia Clínica do Hospital da Luz.

Relativamente à prática laboratorial importa referir algumas considerações, nomeadamente:

- As amostras de urina foram semeadas em meio agar CLED, que permite o crescimento de microrganismos aeróbios e microaerofílicos e incubadas em estufa de aerobiose a 37°C durante 18-24h.
- A identificação bacteriana dos isolados é efetuada tendo em conta o número de UFC, as características morfológicas das colónias, o exame direto através da coloração de Gram, sendo o resultado interpretado da seguinte forma:
 - Cultura negativa, quando ocorre um crescimento nulo ou contagem igual ou inferior a 10⁴ UFC/mL;

- Bacteriúria duvidosa/flora polimicrobiana/amostra contaminada quando ocorre a presença de três ou mais estirpes sem predomínio;
 - Bacteriúria significativa (positivo), quando ocorre uma contagem igual ou superior a 10^5 UFC/mL e está presente apenas uma estirpe, ou quando as colónias predominantes conseguem assumir uma contagem igual ou superior a 10^5 UFC; nestes casos a bacteriúria é valorizada;
 - Numa urina colhida por punção suprapúbica, todas as colónias encontradas, mesmo em número reduzido, são valorizadas;
- A identificação das estirpes foi realizada recorrendo ao sistema automatizado VITEK® MALDI-TOF MS (*Matrix Assisted Laser Desorption / Ionisation-Time of Flight*) (bioMérieux, Marcy L'Etoile, France). Este sistema consiste num espectrómetro de massa que utiliza esta técnica para determinar o tempo de voo de massas após ionização/dessorção a laser assistido por matriz, permitindo a identificação, diretamente de bactérias intactas, através de análise de padrões de proteínas ribossomais, possibilitando assim uma maior discriminação de espécies estreitamente relacionadas.
- Quanto aos testes de suscetibilidade aos antibióticos, estes baseiam-se na determinação da concentração mínima inibitória (CMI) de diferentes antibióticos, cada um deles em concentrações derivadas de diluições duplas sucessivas e é realizado com o apoio do equipamento VITEK®2 (bioMérieux, Marcy L'Etoile, France). Os resultados do TSA são interpretados de acordo com a classificação definida pela EUCAST em:
- Suscetível: admite-se uma elevada probabilidade de sucesso terapêutico com o regime de dose padrão do antimicrobiano em estudo;
 - Suscetível com aumento de exposição: admite-se uma elevada probabilidade de sucesso terapêutico se houver uma exposição especialmente elevada ao antimicrobiano, quer por utilização de doses mais elevadas que as habituais, quer por, no local da infeção, haver naturalmente elevada concentração do fármaco;
 - Resistente.

Neste estudo, os resultados referentes à *P. aeruginosa* expressos como “suscetível com aumento de exposição” foram considerados como suscetíveis.

Quando as características morfológicas das colónias (por exemplo, mais mucosas) não permitem a realização do TSA por meios automáticos, recorre-se ao método de Kirby-Bauer.

➤ Foram estudados os seguintes antibióticos:

- **Enterobacteriales:** amoxicilina, amoxicilina-ácido clavulânico, piperacilina-tazobactam, ertapenemo, meropenemo, cotrimoxazol, ampicacina, fosfomicina, nitrofurantoína, ceftazidima, cefuroxima, cefotaxima, ceftriaxone, ciprofloxacina e gentamicina.
- ***P. aeruginosa*:** ticarcilina, piperacilina-tazobactam, ceftazidima, ceftalozano-tazobactam, cefepima, aztreonamo, imipenemo, meropenemo, ampicacina, gentamicina, ciprofloxacina e levofloxacina.
- ***Enterococcus spp*:** amoxicilina, imipenemo, tigeciclina, levofloxacina, nitrofurantoína, linezolide, vancomicina, gentamicina e ciprofloxacina.
- ***Staphylococcus spp*:** oxacilina, gentamicina, levofloxacina, linezolide, daptomicina, vancomicina, tetraciclina, cotrimoxazol e nitrofurantoína.

Para a deteção de ESBL esta é feita pelo equipamento VITEK®2 (bioMérieux, Marcy L’Etoile, France). São utilizados os seguintes antibióticos: cefepime (1 µg/mL), cefotaxima (0,5 µg/mL), ceftazidima (0,5 µg/mL) e associações destas cefalosporinas com ácido clavulânico, com as concentrações de 1/10 µg/mL, 0,5/4 µg/mL e 0,5/4 µg/mL, respetivamente. A suspensão contendo o microrganismo em estudo é diluída numa concentração padronizada em 0,45% de solução salina antes de ser introduzida na carta. Tal como acontece no TSA, o aparelho monitoriza o crescimento em cada um dos poços da placa durante um período de tempo definido, findo qual os resultados do teste são determinados para cada antibiótico. O resultado é considerado positivo quando nos poços que contêm cefalosporinas associadas ao ácido clavulânico se verifica uma redução

do crescimento bacteriano, em relação aos poços que contêm a cefalosporina sem inibidor das beta-lactamases.

Estudo Estatístico

Os resultados foram analisados com recurso aos *softwares Microsoft Office Excel*[®] 2016 e ao IBM[®] SPSS[®] *Statistics*, versão 25.

Far-se-á a análise descritiva de todas as variáveis. Para as variáveis contínuas serão apresentadas médias, máximos e mínimos. Para variáveis categóricas serão apresentadas frequências absolutas e relativas.

As comparações entre variáveis categóricas serão efetuadas através do qui-quadrado.

Para todas as análises assume-se um nível de significância de 0,05.

4. RESULTADOS

Caracterização da população

Durante o período do estudo, deram entrada no Serviço de Patologia Clínica do Hospital da Luz Lisboa 15362 amostras de urina para exame bacteriológico, 3231 destas são provenientes do internamento (21%). Do total de amostras, o exame cultural foi negativo em 11895 (77,4%). Das amostras de internamento, 92,1% foram negativas, verificando-se uma taxa de positividade de 7,9%. Das amostras de ambulatório, 73,5% foram negativas, verificando-se uma taxa de positividade de 26,5% (figura 1).

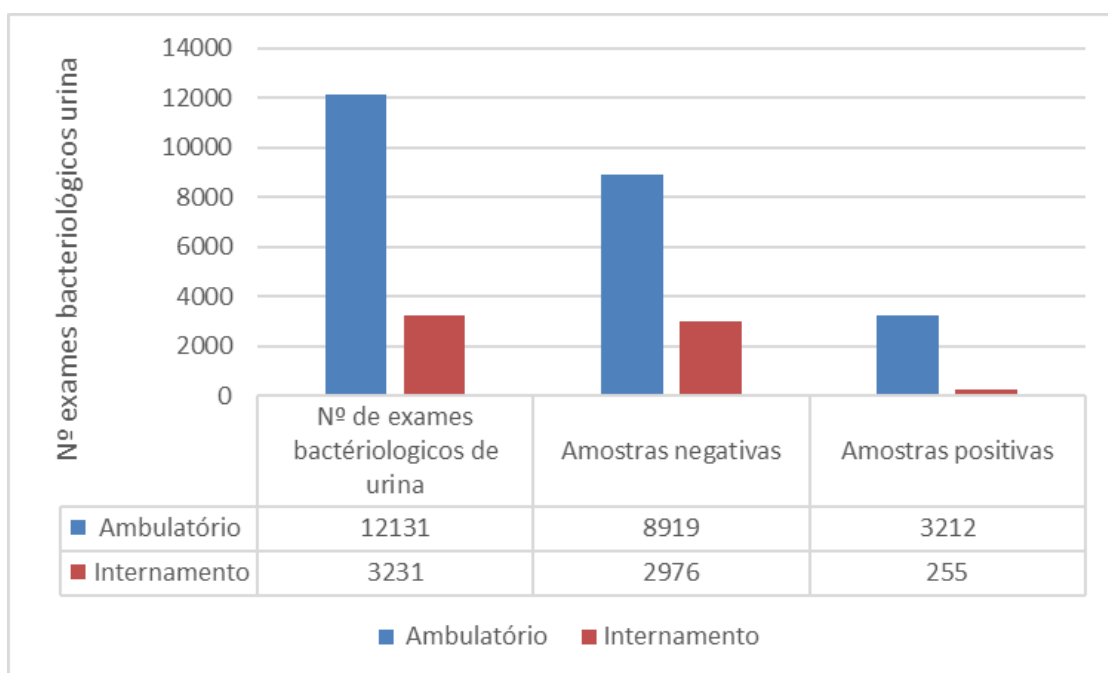


Figura 1. Distribuição, por serviço de origem, do resultado do exame cultural de urina.

Considerando apenas as uroculturas positivas, 78% eram provenientes de indivíduos do sexo feminino e 22% do sexo masculino. A idade dos doentes variou entre os 0 e os 106 anos, com uma média de idade de 48,5 anos.

Relativamente à avaliação da incidência das infeções urinárias em função da idade dos doentes, procedeu-se à estratificação pelas seguintes faixas etárias: 0-2; 3-5; 6-19, 20-40, 41-50; 51-60; 61-70; 71-80; 81-90 e ≥ 91 anos. A figura 2 evidencia a distribuição do número de uroculturas por género e faixa etária.

As faixas etárias da idade pediátrica (0 – 19 anos) representam apenas 10% das uroculturas positivas, sendo as faixas etárias da idade adulta a constituírem quase a totalidade da amostra (89%). As faixas etárias mais representadas para o género masculino foram os grupos com idades entre os 61 e 70 anos (20%) e entre os 71 e 80 anos (21%), com percentagens semelhantes. Para o género feminino, a faixa mais representada foi entre os 20 e 40 anos (37%). No grupo etário entre os 0 e 2 anos e nos superiores aos 60 anos, verificou-se uma maior percentagem de ITU em doentes do sexo masculino do que no sexo feminino.

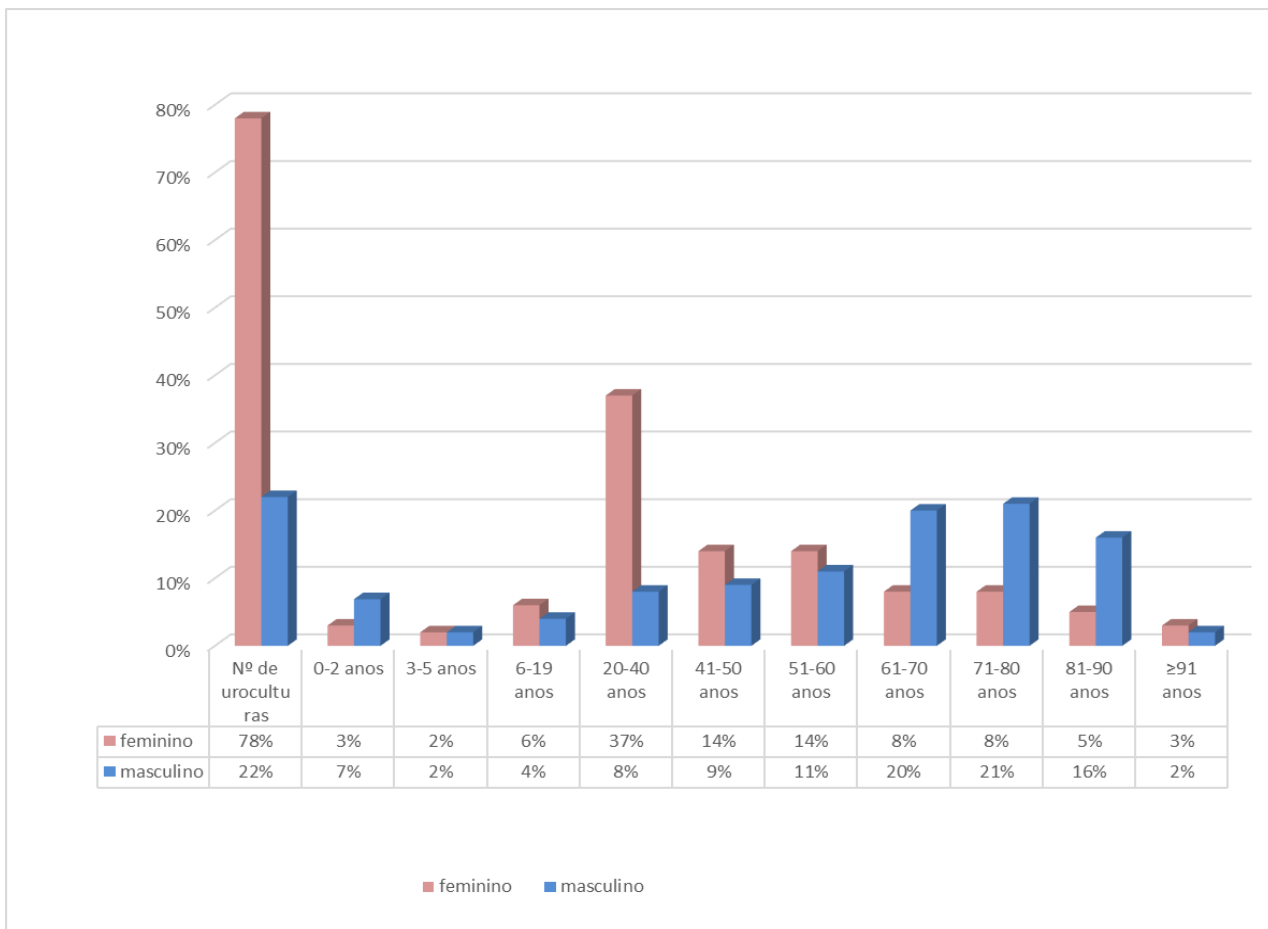


Figura 2. Distribuição ITU por género e faixa etária.

Etiologia

E. coli foi a espécie mais frequentemente isolada (67,5%), seguida pelas espécies *K. pneumoniae* (8,6%), *P. mirabilis* (6,8%), *Staphylococcus* spp. (4,9%), *E. faecalis* (3,2%) e *P. aeruginosa* (1,9%). Outras estirpes foram encontradas em 7,4% das amostras com exame cultural positivo. Na tabela 1 estão representadas as frequências das principais espécies de microrganismos isoladas, em doentes oriundos do internamento e de ambulatório.

De todos os isolados, apenas em duas espécies se verificou a produção de ESBL: *E. coli* em 4,7% (n=111) dos isolados e *K. pneumoniae*, em que 14,7% (n=44) dos isolados desta espécie se verificaram ser produtores de ESBL.

Tabela 1. Frequência dos agentes causadores das ITU em doentes internados e em regime ambulatorio.

Microrganismos	Número de microrganismos Isolados (%)	
	Internamento (n=255)	Ambulatório (n=3212)
<i>E. coli</i>	110 (43,2)	2229 (69,4)
• dos quais ESBL	16 (6,3)	95 (3,0)
<i>K. pneumoniae</i>	37 (14,5)	262 (8,2)
• dos quais ESBL	10 (3,9)	34 (1,1)
<i>P. aeruginosa</i>	24 (9,4)	43 (1,3)
<i>P. mirabilis</i>	26 (10,2)	209 (6,5)
<i>E. faecalis</i>	24 (9,4)	86 (2,7)
<i>Staphylococcus spp</i> ^a .	3 (1,2)	166 (5,2)
Outras espécies ^b	31 (12,2)	217 (6,8)

Legenda:

a - *Staphylococcus epidermidis* (21 amostras); *Staphylococcus saprophyticus* (148 amostras).

b - *Klebsiella terrigena*; *Klebsiella oxytoca*; *Klebsiella ornithinolytica*; *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus xylosum*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus simulans*, *Staphylococcus chromogenes*, *Staphylococcus lentus*; *Citrobacter freundii*, *Citrobacter amalonaticus*, *Citrobacter koseri*; *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus viridans*, *Aeromonas sobria*, *Aerococcus viridans*, *Xantomonas campophilis*, *Sphingomonas paucimobilis*.

A distribuição dos isolados mais frequentes por género está representada na tabela 2. Observaram-se diferenças estatisticamente significativas (p value <0,05) para a comparação entre sexos relativamente aos principais microrganismos identificados nas ITUs. A percentagem de bactérias: *K. pneumoniae*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa* e *P. mirabilis* foi significativamente superior no sexo masculino, enquanto que bactérias das espécies *E. coli* e do género *Staphylococcus spp.* foram identificadas maioritariamente no sexo feminino.

Tabela 2. Distribuição dos principais agentes isolados por género.

Microrganismos	Número de Microrganismos Isolados (%)				<i>P value</i> ^b
	Feminino (n=2541)		Masculino (n=678)		
	n	%	n	%	
<i>E. coli</i>	1924	75,7	416	61,4	< 0.0001
<i>K. pneumoniae</i>	219	8,6	80	11,8	0.011
<i>P. aeruginosa</i>	25	1	42	6,2	< 0.0001
<i>P. mirabilis</i>	155	6,1	80	11,8	< 0.0001
<i>E. faecalis</i>	62	2,4	47	6,9	< 0.0001
<i>Staphylococcus spp</i> ^a .	156	6,1	13	1,9	< 0.0001

Legenda:

a - *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*;

n - Número absoluto de isolados;

b - Valor de teste resultante da aplicação do teste qui-quadrado para a comparação entre duas proporções.

Suscetibilidade aos antibióticos

Considera-se uma suscetibilidade reduzida aos antibióticos quando temos uma taxa de suscetibilidade inferior a 80%.

De entre os antibióticos testados para os principais *Enterobacteriales* em estudo (*E. coli*, *K. pneumoniae* e *P. mirabilis*), e numa análise global, aqueles a que estes microrganismos apresentam taxas de suscetibilidade mais reduzidas, como se pode verificar na figura 3, a amoxicilina (58,4%) e a amoxicilina-ácido clavulânico (78,3%). Os grupos de antibióticos carbapenemos (ertapenemo e meropenemo), cefalosporinas (ceftazidima, cefotaxima, ceftriaxona, cefuroxima) e aminoglicosídeos (amicacina e gentamicina) foram os que apresentaram uma taxa de suscetibilidade mais elevada, todos com taxas superiores a 95%. Importa também referir que, para as *Enterobacteriales* em estudo, se obteve uma taxa de suscetibilidade ao cotrimoxazol de 83,2%.

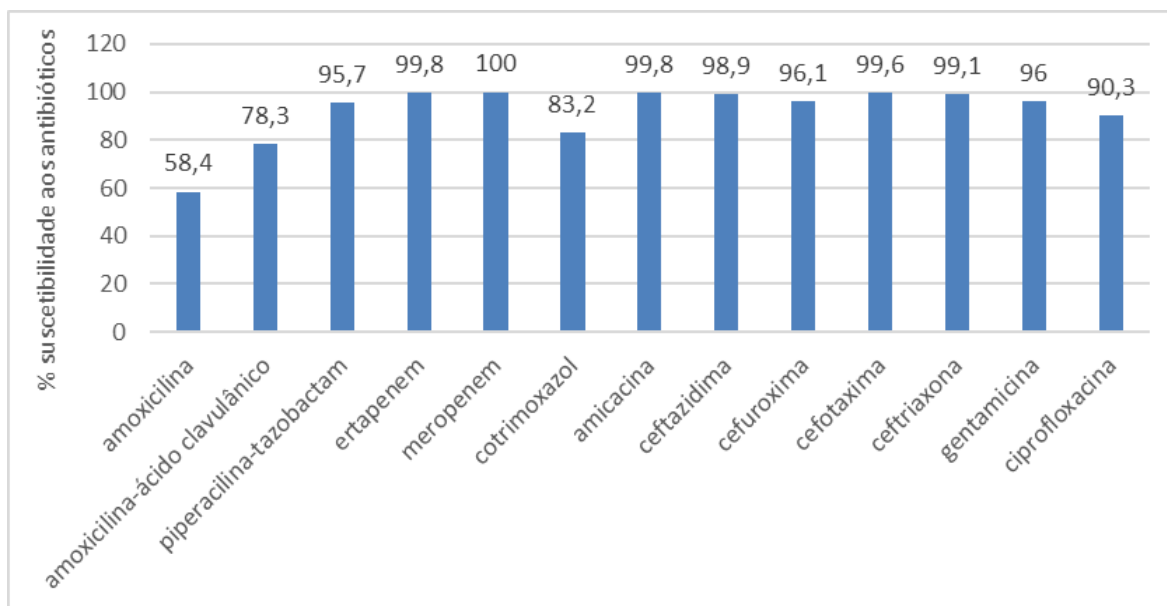


Figura 3. Taxas de suscetibilidade aos antibióticos testados das principais *Enterobacteriales* (*E. coli*, *K. pneumoniae* e *P. mirabilis*) em estudo.

Os antibióticos que apresentaram maior atividade para *E. coli* foram os carbapenemos, aminoglicosídeos, cefalosporinas, fosfomicina, nitrofurantoína e piperacilina-tazobactam, todos eles com taxas de suscetibilidade superior a 96%. Por outro lado, os antibióticos com menor taxa de suscetibilidade para *E. coli* foram a amoxicilina (63,8%) e a amoxicilina-ácido clavulânico (77%).

Relativamente a *K. pneumoniae*, obteve-se uma alta suscetibilidade nos mesmos grupos de antibióticos que em *E. coli* (carbapenemos, aminoglicosídeos e cefalosporinas).

Para o *P. mirabilis* há a destacar o facto de apresentar uma elevada suscetibilidade a amoxicilina-ácido clavulânico (91,1%).

Para *P. aeruginosa*, obtiveram-se taxas de suscetibilidade relativamente boas para alguns dos antibióticos que mais frequentemente são usados na prática clínica para o tratamento de infeções causadas por esta bactéria (piperacilina-tazobactam (85,1%), ciprofloxacina (88,1%) e ceftazidima (85,1%)). Obteve-se uma suscetibilidade elevada para a combinação ceftolozano-tazobactam (100%) e meropenemo (92,5%). Os antibióticos com menor taxa de suscetibilidade foram a ticarcilina (20,9%) e o aztreonamo (79,1%).

Relativamente *E. faecalis*, obteve-se elevada atividade em todos os antibióticos testados, com taxas em todos eles superiores a 90% e em vários com taxas de 100% de suscetibilidade.

Quanto ao género *Staphylococcus*, todos os antibióticos testados apresentam boa a elevada taxa de suscetibilidade, com destaque para os 100% da vancomicina (para uma CMI igual a 2mg/L).

Durante o período do estudo foram identificadas duas espécies produtoras de ESBL (*E. coli* e *K. pneumoniae*) encontrando-se as respetivas taxas de suscetibilidade aos antibióticos representadas na tabela 3.

Tabela 3. Taxas de suscetibilidade aos antibióticos em *E. coli* e *K. pneumoniae* produtoras de ESBL.

	<i>E. coli</i> ESBL (%) (n=111)	<i>K. pneumoniae</i> ESBL (%) (n=44)
Amox.-ácido clavulânico	69,6	29,5
Ertapenemo	100,0	95,5
Meropenemo	100,0	100,0
Fosfomicina	94,6	-
Nitrofurantoína	100,0	-
Gentamicina	64,3	54,5
Amicacina	87,5	97,7
Cotrimoxazol	49,1	2,3
Piperacilina- tazobactam	79,5	31,2
Ciprofloxacina	35,7	18,2

- Não realizado

Do total de 2339 *E. coli* isoladas, importa distinguir, para efeito do perfil de suscetibilidade, aquelas que são produtoras de ESBL das não produtoras. As estirpes de *E. coli* não produtoras deste tipo de beta-lactamases apresentam taxas de suscetibilidade

para a maioria dos antibióticos testados acima de 80%. As taxas de suscetibilidade diminuem drasticamente nos isolados produtores de ESBL. As menores taxas de suscetibilidade observaram-se ao cotrimoxazol (49,1%) e à ciprofloxacina (35,7%). De destacar também, as taxas de suscetibilidade relativamente reduzidas às associações de beta-lactâmicos com inibidores das beta-lactamases (amoxicilina-ácido clavulânico (69,6%) e piperacilina-tazabactam (79,5%)).

Nestes isolados, os antibióticos que apresentaram maiores taxas de suscetibilidade são os carbapenemos (ertapenemo e meropenemo), a fosfomicina e a nitrofurantoína, como se pode comprovar pela figura 4.

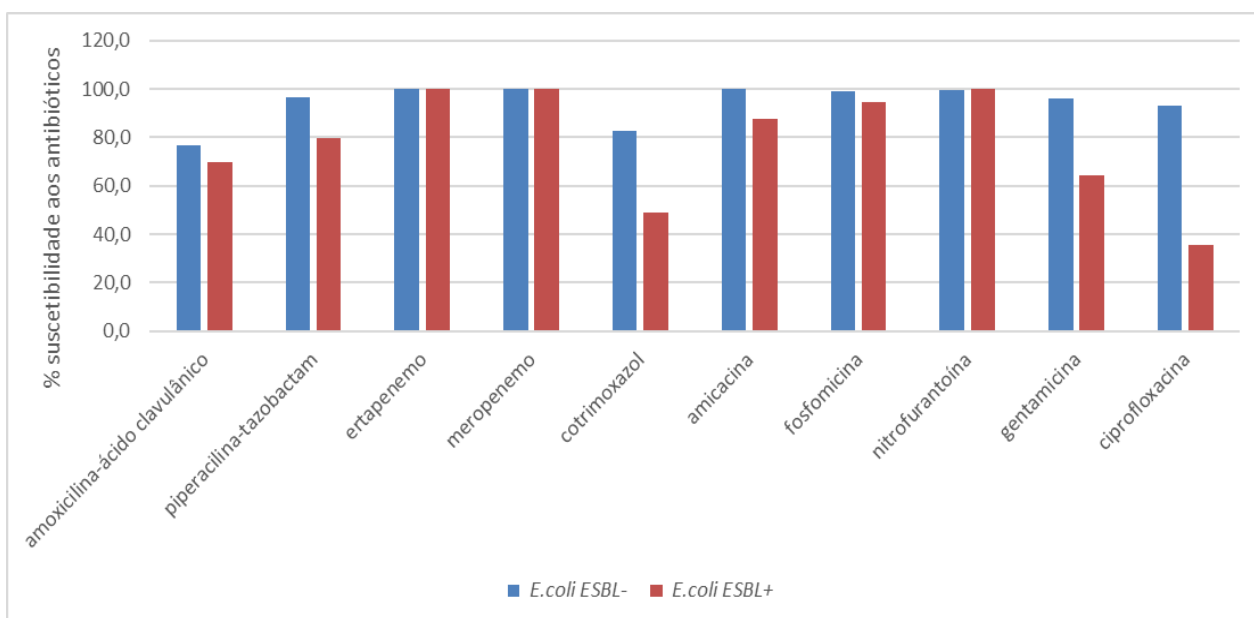


Figura 4. Taxas de suscetibilidade dos isolados de *E. coli*, produtores e não produtores de ESBL, aos antibióticos testados.

Dos 299 isolados de *K. pneumoniae*, durante o período de estudo, verificou-se que, à semelhança do que acontece com as estirpes de *E. coli*, as taxas de resistência são superiores nos isolados produtores de ESBL em relação aos não produtores (figura 5).

As menores taxas de suscetibilidade observaram-se à amoxicilina-ácido clavulânico (29,5%), à piperacilina-tazobactam (31,2%), ao cotrimoxazol (2,3%) e à ciprofloxacina (18,2%).

O padrão global de suscetibilidades aos antibióticos testados está representado na tabela 4.

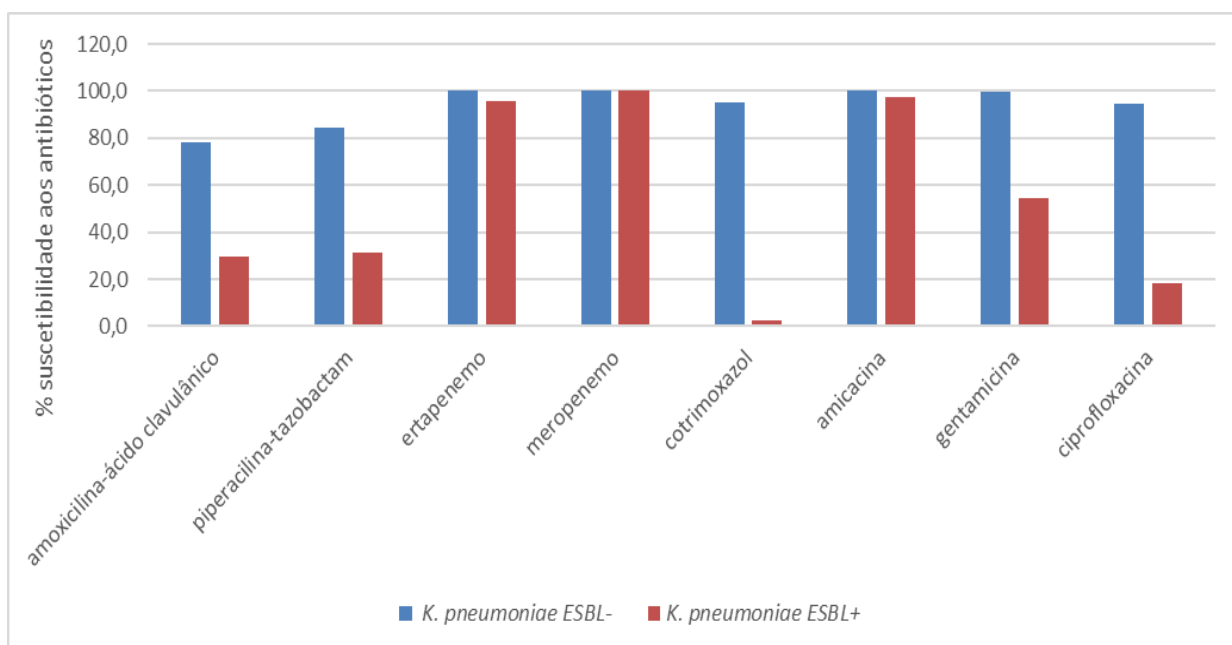


Figura 5. Taxas de suscetibilidade dos isolados de *K. pneumoniae*, produtores e não produtores de ESBL, aos antibióticos testados.

Tabela 4. Taxas de suscetibilidade aos antibióticos relacionado com os principais microrganismos identificados.

	<i>E. coli</i> (%)	<i>P. aeruginosa</i> (%)	<i>K. pneumoniae</i> (%)	<i>P. mirabilis</i> (%)	<i>E. faecalis</i> (%)	<i>Staphylococcus</i> spp (%)
Amoxicilina	63,8	-	1,2	71,1	100,0	-
Amox-ác. clavulânico	77,0	-	78,4	91,1	-	-
Oxacilina	-	-	-	-	-	89,3
Cefuroxima	95,9	-	96,9	96,6	-	-
Ceftazidima	99,7	85,1	97,3	100,0	-	-
Cefotaxima	99,8	-	99,6	98,7	-	-
Ceftriaxone	99,5	-	98,4	97,9	-	-
Cefepima	-	83,6	-	-	-	-
Imipenemo	-	85,1	-	-	100,0	-
Ertapenemo	99,9	-	100,0	100,0	-	-
Meropenemo	100,0	92,5	100,0	100,0	-	-
Fosfomicina	98,9	-	-	-	-	-
Nitrofurantoína	99,5	-	-	-	99,1	89,9
Gentamicina	96,1	-	99,6	91,9	100,0	95,9
Amicacina	99,8	88,1	100,0	99,1	-	-
Cotrimoxazol	82,5	-	95,3	78,3	-	97,6
Ceftolozano-tazobactam	-	100,0	-	-	-	-
Piperacilina-tazobactam	96,7	85,1	84,7	85,1	-	-
Ticarcilina	-	20,9	-	-	-	-
Ciprofloxacina	93,0	88,1	94,9	89,9	92,7	-
Levofloxacina	-	83,6	-	-	92,7	95,9
Aztreonamo	-	79,1	-	-	-	-
Tetraciclina	-	-	-	-	-	92,9
Vancomicina	-	-	-	-	100,0	100,0
Linezolide	-	-	-	-	100,0	97,6
Tigeciclina	-	-	-	-	100,0	-
Daptomicina	-	-	-	-	-	98,8

- Não realizado.

5. DISCUSSÃO

As ITU encontram-se entre as infeções mais frequentes tratadas na prática clínica. A sua incidência sofre variações em função das diferentes etapas da vida. A maioria das ITU comunitárias é tratada empiricamente. Este procedimento obriga a um conhecimento dos padrões de suscetibilidade aos antibióticos dos uropatógenos mais frequentemente isolados numa determinada região, de forma a se instaurar um tratamento empírico correto e racional.

Neste trabalho, a percentagem de amostras negativas foi muito elevada (77,4%), provavelmente devido à grande quantidade de uroculturas que se realizam como controlo pós-tratamento e nas grávidas, assim como pelo grande número de patologias uretrais que apresentam sintomatologia idêntica às ITU, mas que a sua etiologia é não bacteriana (Lopez et al., 2005).

Os resultados deste estudo, relativamente à população que apresentou ITU, são similares aos encontrados noutros estudos, em que mais de dois terços das ITU foram encontradas em indivíduos do sexo feminino, podendo esta maior frequência ser justificada pela maior suscetibilidade destas à infeção urinária, devido às condições anatómicas e fisiológicas femininas (Kahlmeter et al., 2003).

No grupo etário entre os 0 e 2 anos e nos superiores aos 60 anos, verificou-se uma maior percentagem de ITU em doentes do sexo masculino do que no feminino, o que está de acordo com o descrito na literatura. O aumento da frequência de ITU nos homens nas faixas etárias superiores a 60 anos pode ser justificado por alterações da imunidade e situações associadas com a idade, como alterações funcionais e anatómicas do trato urinário, nomeadamente obstrução urinária secundária a hipertrofia prostática e ao aumento da instrumentação urológica (Martins et al., 2008).

No género feminino, a faixas com maior frequência de ITU foi entre os 20 e 40 anos (37%). Esta faixa etária agrupa os indivíduos sexualmente mais ativos. Sabendo que o coito representa para as mulheres um fator de risco adicional para ocorrência de ITU compreende-se o acréscimo do número de uroculturas realizados no sexo feminino comparativamente ao masculino, que apenas registou 8% nesta faixa etária.

A distribuição de microrganismos identificados neste estudo é similar com o registado por outros autores (nacionais e internacionais). *E. coli* foi o microrganismo mais frequente, seguida pelas espécies *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *Staphylococcus* spp, *E. faecalis*, *P. aeruginosa* e *Enterobacteriales* (Kahlmeter, 2003; Narciso et al., 2012 e Waller et al., 2018).

Quanto à distribuição dos principais agentes isolados (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis* e *Staphylococcus* spp.) por género, observaram-se diferenças estatisticamente significativas. As diferenças verificadas entre sexos refletem, sobretudo, as diferenças anatómicas (tamanho da uretra e proximidade ao ânus) e presença de instrumentação urológica, onde no sexo feminino ocorre um predomínio de *E. coli* derivado de contaminação fecal. No sexo masculino, existe uma maior distribuição da incidência pelos agentes etiológicos, onde *E. coli* apenas contabiliza 61,4% dos isolados comparativamente à mulher, onde ocorre um predomínio, contabilizando 75,7% das ITUs.

No homem, a etiologia exógena encontra-se em maior percentagem comparativamente à mulher. Esta diferença na etiologia, pode dever-se ao maior tamanho da uretra no homem, que diminui a probabilidade de contaminação fecal, bem como à manipulação das vias urinárias, que favorece a introdução no trato urinário de microrganismos ambientais, sendo isto evidente pela maior distribuição, em percentagem, de bactérias como a *P. aeruginosa* e *P. mirabilis*, fortemente associados à instrumentação urológica (Bonkat et al., 2022; Tavares e Sá, 2014 e Tabibian et al., 2008).

O género *Staphylococcus* foi isolado em maior percentagem e com significado estatístico, em doentes do sexo feminino. De acordo com a literatura, as mulheres jovens são mais suscetíveis à colonização geniturinário, desenvolvendo infeções que resultam de vários fatores como a influência hormonal, as relações sexuais, o uso de espermicidas e de candidíase vaginal. Estes fatores promovem alterações na flora genital comensal, favorecendo a colonização uretral por bactérias do género *Staphylococcus*, sobretudo pela espécie *S. saprophyticus*, já que esta bactéria é um habitante da região retal, vaginal e uretral (Raz et al., 2005).

Estes resultados revelam uma maior heterogeneidade ao nível dos agentes etiológicos de ITUs no homem, o que corrobora a necessidade do seu conhecimento em

cada caso, bem como o perfil de resistência aos antibióticos para ser instaurada a terapêutica. Na mulher, contrariamente, o predomínio de *E. coli* e o conhecimento dos padrões locais de resistência permitem a antibioterapia empírica (Bonkat et al., 2022; Tavares e Sá, 2014 e Tabibian et al., 2008).

Assim, neste trabalho, observou-se uma suscetibilidade elevada de *E. coli* aos antibióticos recomendados como 1ª linha (fosfomicina e nitrofurantoína) na terapêutica empírica da cistite não complicada pela DGS.

Os grupos de antibióticos carbapenemos, aminoglicosídeos e cefalosporinas foram, neste estudo, os que apresentaram taxas de suscetibilidade mais elevadas para *E. coli* e *K. pneumoniae*, estando de acordo com o reportado pelo relatório PPCIRA 2021. As cefalosporinas de 3ª geração, que neste estudo se obtiveram elevadas taxas de suscetibilidade (superiores a 90% para ambas as bactérias), foram a exceção (no relatório PPCIRA 2021, foram de 85,6% para *E. coli* e de 52,4% para *K. pneumoniae*). Isto pode ser justificado pela existência de uma tendência significativa de diminuição do consumo de cefalosporinas.

As baixas taxas de suscetibilidade de *E. coli* à amoxicilina e amoxicilina-ácido clavulânico estão de acordo com outros estudos feitos em Portugal (Narciso et al., 2012 e Curto et al., 2019) e com as taxas reportadas pelo EARS-Net 2022. Isto pode estar relacionado com a prevalência de beta-lactamases em *E. coli* e ao consumo elevado destes antibióticos (Aguinaga et al., 2018).

Relativamente ao cotrimoxazol, as *Enterobacteriales* apresentaram uma taxa de suscetibilidade relativamente boa (83,2%), o que faz deste antibiótico uma alternativa a considerar para o tratamento empírico de ITU na população em estudo. Este resultado é diferente do reportado pelo estudo realizado no distrito de Coimbra em 2019 (Curto et al., 2019) e de outros estudos realizados em países europeus como Espanha (Aguinaga et al., 2018), onde apresentam elevada resistência ao cotrimoxazol, não considerando este um fármaco de primeira linha na terapêutica empírica da ITU.

A destacar a elevada suscetibilidade para a ciprofloxacina em *E. coli* e *K. pneumoniae* (superiores a 90%) e que são muito superiores às reportadas no estudo do distrito de Coimbra de 2019 (inferiores a 80%) (Curto et al., 2019) e às do relatório PPCIRA

2021, onde são reportadas taxas de suscetibilidade às fluoroquinolonas de 76,1% para *E. coli* e 57,3% para *K. pneumoniae*. O facto da taxa de suscetibilidade à ciprofloxacina obtida neste estudo ser bastante superior à do PPCIRA 2021, pode ser já o resultado da diminuição do consumo das fluoroquinolonas ao longo dos últimos anos devido à existência de elevadas taxas de resistências a este grupo de antibióticos no passado, mas também pela razão dos dados do PPCIRA 2021 não discriminarem entre tipos de infeções, enquanto o presente trabalho visa apenas as infeções urinárias. De referir, que o grupo das fluoroquinolonas tem significativo impacto na indução e seleção de resistências aos antibióticos e a redução do seu consumo é um dos objetivos específicos fundamentais do PPCIRA.

Relativamente à bactéria *P. aeruginosa*, as taxas de suscetibilidade foram semelhantes às reportadas no PPCIRA 2021 para os antibióticos a que normalmente é sensível (piperacilina-tazobactam, ceftazidima, carbapenemos, fluoroquinolonas e aminoglicosídeos) com exceção aos aminoglicosídeos onde neste trabalho se obteve uma taxa de suscetibilidade inferior à reportada, 88,1% versus 94,6%, respetivamente. De referir, que todas *P. aeruginosa* testadas foram suscetíveis ao ceftalozano-tazobactam, no entanto, este antibiótico não deverá ser usado para tratamento empírico de ITU complicadas, mas reservado para tratamento de infeções por *P. aeruginosa* muitirresistente aos antibióticos a que normalmente é sensível.

Quanto ao género *Enterococcus*, realça-se a elevada taxa de suscetibilidade do *E. faecalis* a todos os antibióticos testados.

As ITUs causadas por *Enterobacteriales* produtoras de ESBL têm vindo a aumentar nos últimos anos e são, atualmente, um forte motivo de preocupação. Neste trabalho, 14,7% (n=44) do total de *K. pneumoniae* e 4,7% (n=111) de *E. coli* são produtoras deste tipo de enzimas.

Um estudo realizado em Espanha, publicado em 2012, mostrou que 6% (n=162) do total de *E. coli* eram produtoras de ESBL (Briongos-Figuero et al.,2012).

Em Portugal, um estudo entre 2011 e 2012, realizado em Aveiro, em ITUs em doentes da comunidade, isolaram-se 272 microrganismos, e destes, as espécies mais frequentes foram *K. pneumoniae*, com 35,7% do total, seguida de *E. coli*, com 29,8%. O

fenótipo ESBL foi detetado em 82,5% do total de *K. pneumoniae* e em 44,4% do total de *E. coli* (Ferreira, 2012). No entanto, desde 2011 tem-se verificado um acentuado decréscimo tanto na percentagem de *E. coli* como de *K. pneumoniae* ESBL-positivas. Como se pode verificar pelo estudo de Magalhães et al. realizado em Aveiro, a percentagem de *E. coli* com fenótipo ESBL em idosos com ITUs provenientes da comunidade era de 44,4%, tendo este valor descido para 12,1% em 2013. Já quando nos referimos a *K. pneumoniae*, o decréscimo é ainda mais acentuado, variando entre 82,5% em 2011 e 38,7% em 2013 (Magalhães et al., 2014).

Os resultados do presente trabalho, quanto à percentagem de isolados de *E. coli* e *K. pneumoniae* ESBL, apresentam valores bastante inferiores aos relatados nos estudos nacionais e internacionais apresentados, o que pode ir de encontro ao que se tem assistido nos últimos anos que é um acentuado decréscimo de isolados ESBL destas duas bactérias. De ressaltar que neste trabalho, a espécie que mais frequentemente foi produtora de ESBL foi *K. pneumoniae*, o que está de acordo com a literatura. De facto, *E. coli* e as bactérias do género *Klebsiella* são, de todas as *Enterobacteriales*, aquelas que apresentam mais fenótipos de resistência causados por ESBL. Estes dados mostram ainda que, dependendo da localização geográfica, as beta-lactamases de espectro estendido estão mais disseminadas numa espécie em detrimento de outras, reforçando isto, mais uma vez, a importância de estudos locais de epidemiologia para monitorizar estas espécies e impedir a sua propagação desmedida.

Adicionalmente, como esperado, as estirpes não produtoras de ESBL apresentam maiores taxas de suscetibilidade que as produtoras. Comparando agora as taxas de suscetibilidade das estirpes de *E. coli* e *K. pneumoniae* produtoras de ESBL, verifica-se que, para a amoxicilina-ácido clavulânico, a gentamicina, o cotrimoxazol, a piperacilina-tazobactam e a ciprofloxacina, a *K. pneumoniae* apresenta taxas de suscetibilidade muito inferiores a *E. coli*.

Em ambas as bactérias produtoras de ESBL, obtiveram-se taxas de suscetibilidade relativamente reduzidas às associações de beta-lactâmicos com inibidores das beta-lactamases (amoxicilina-ácido clavulânico (69,6%) e piperacilina-tazabactam (79,5%)), o que em doentes com fatores de risco para contrair infeções por este tipo de bactérias,

estes antibióticos podem não ser apropriados para o tratamento empírico destas infeções.

Ainda relativamente a *E. coli* ESBL, neste trabalho verificou-se um perfil de suscetibilidade favorável para nitrofurantoína e fosfomicina. Estes resultados mostram que estes dois antibióticos podem ser alternativas terapêuticas viáveis no tratamento de ITUs causadas por *E. coli* produtoras de ESBL, dada a sua elevada taxa de suscetibilidade.

Os antibióticos carbapenemos são a terapêutica de primeira linha recomendada para tratamento das ITU causadas por bactérias produtoras de ESBL, devendo o seu uso ser feito de forma racional e criteriosa, visto estarmos a assistir a um aumento da incidência de *Enterobacteriales* resistentes aos carbapenemos. No entanto, antibióticos não-carbapenemos têm sido utilizados com sucesso no tratamento destas infeções. Este sucesso terapêutico com antimicrobianos não-carbapenemos, segundo alguns autores, pode dever-se a defesas locais e à elevada concentração atingida no sistema urinário por alguns antibióticos com excreção urinária (Simões et al., 2020).

Resultados de um estudo retrospectivo realizado na Coreia do Sul, em infeções urinárias em idade pediátrica, corroboram a possibilidade de uso, com sucesso, de antibióticos não-carbapenemos, no tratamento de infeções causadas por bactérias produtoras de ESBL, já que mostraram que não existiam diferenças estatisticamente significativas entre as crianças com ITU por *Enterobacteriales* produtoras de ESBL tratadas com antibióticos não-carbapenemos (cefotaxima, piperacilina-tazobactam e amicacina) e com carbapenemos (Simões et al., 2020).

O presente estudo apresenta como limitação o facto de se basear no resultado de uroculturas, sem ter em conta o tipo de ITU, o motivo clínico do pedido e a patologia da pessoa de onde a urina foi colhida. Por outro lado, um ponto forte deste estudo prende-se com o tamanho da amostra, 3467 amostras positivas, sendo por si só um fator de resultados robustos.

Apesar das limitações apresentadas, acredita-se que os resultados obtidos neste estudo poderão ser úteis à orientação terapêutica empírica de ITU em hospitais privados da região de Lisboa.

6. CONCLUSÃO

A resistência bacteriana aos antibióticos é um dos problemas de saúde pública mais graves da atualidade, estando associada ao uso inadequado de antibióticos. Portugal é, no contexto europeu, um país com um consumo elevado deste tipo de fármacos, apesar de se verificar uma diminuição em anos recentes.

As infeções urinárias são das infeções mais frequentes quer em ambulatório quer em internamento. A necessidade de tratar empiricamente tanto a ITU não complicada, como a ITU complicada faz com que seja absolutamente necessário o conhecimento profundo dos agentes etiológicos e o seu padrão de resistências, em cada zona geográfica. Assim, neste trabalho foram avaliados os agentes etiológicos e o seu padrão de suscetibilidade num Hospital privado de Lisboa, num período de 8 meses.

As principais conclusões são as seguintes:

- A maioria das uroculturas positivas foi no sexo feminino;
- *E. coli* foi o microrganismo mais frequentemente isolado, seguido de *K. pneumoniae*;
- Os *Enterobacteriales* mais importantes (*E. coli*, *K. pneumoniae* e *P. mirabilis*) foram pouco suscetíveis a amoxicilina e a amoxicilina-ácido clavulânico, desaconselhando-se assim o seu uso empírico;
- Os antibióticos com melhor atividade em *Enterobacteriales* foram os carbapenemos, cefalosporinas e aminoglicosídeos;
- A suscetibilidade de *E. coli* para fosfomicina e nitrofurantoína foi elevada, antibióticos estes que são recomendados como 1ª linha no tratamento de cistites não complicadas, que são as ITU mais frequentes em ambulatório;
- A taxa de suscetibilidade para a ciprofloxacina em *E. coli* e *K. pneumoniae* foram muito superiores às reportadas no relatório PPCIRA 2021, o que talvez é reflexo da diminuição do consumo desta classe antibiótica ao longo dos últimos anos;
- Foi mais frequente a produção de ESBL em estirpes de *K. pneumoniae* que de *E. coli*;

- Os antibióticos menos eficazes em *E. coli* ESBL foram a ciprofloxacina e o cotrimoxazol, estando frequentemente conservada a suscetibilidade para fosfomicina e nitrofurantoína;

- Em *K. pneumoniae* ESBL, também a ciprofloxacina, o cotrimoxazol, a amoxicilina-ácido clavulânico e a piperacilina-tazobactam podem ser ineficazes, sendo os aminoglicosídeos frequentemente ativos;

Em resumo, a prescrição de terapêutica empírica adequada bem como a profilaxia, requerem uma análise periódica das suscetibilidades dos principais agentes causais e a sua difusão em cada área sanitária. O pedido de uroculturas e respetivos antibiogramas oriundos de doentes com suspeita de ITU e o seu estudo periódico, permitem dispor dos dados necessários para o conhecimento dos agentes causais mais importantes no nosso meio e dispor da informação acerca dos seus padrões de suscetibilidade, necessários para se poder iniciar um tratamento empírico adequado. Para além disso, numa época em que o apelo à medicina baseada na evidência é cada vez maior, com a finalidade de reduzir o erro médico, é importante que o diagnóstico da ITU não se fundamente apenas na sintomatologia clínica, mas sim na urocultura e na determinação da suscetibilidade aos antibióticos.

A monitorização contínua de bactérias ESBL é fundamental e devem ser tomadas medidas de isolamento de contacto em doentes identificados com este tipo de microrganismos, de forma a evitar possíveis surtos epidémicos, quer nos hospitais quer na comunidade. Outro dos fatores de extrema importância para evitar a propagação desmedida destes mecanismos de resistência é a sensibilização de todos os profissionais de saúde e população em geral para a correta prescrição de antibióticos.

7. BIBLIOGRAFIA

- Aguinaga, A., Gil-Setas, A., Mazón Ramos, A., Alvaro, A., García-Irure, J. J., Navascués, A., & Ezpeleta Baquedano, C. (2018, April). Infecciones del tracto urinario. Estudio de sensibilidad antimicrobiana en Navarra. In *Anales del sistema sanitario de Navarra* (Vol. 41, No. 1, pp. 17-26). Gobierno de Navarra. Departamento de Salud.
- Alós, J. I. (2005). Epidemiología y etiología de la infección urinaria comunitaria. Sensibilidad antimicrobiana de los principales patógenos y significado clínico de la resistencia. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 23, 3-8.
- Andreu, A., Alós, J. I., Gobernado, M., Marco, F., de la Rosa, M., García-Rodríguez, J. A., & Grupo Cooperativo Español para el Estudio de la Sensibilidad Antimicrobiana de los Patógenos Urinarios. (2005). Etiología y sensibilidad a los antimicrobianos de los uropatógenos causantes de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad. Estudio nacional multicéntrico. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 23(1), 4-9.
- Bader, M. S., Loeb, M., Leto, D., & Brooks, A. A. (2020). Treatment of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance and new antimicrobial agents. *Postgraduate medicine*, 132(3), 234-250.
- Becker, K., Ballhausen, B., Köck, R., & Kriegeskorte, A. (2014). Methicillin resistance in *Staphylococcus* isolates: the “mec alphabet” with specific consideration of mecC, a mec homolog associated with zoonotic *S. aureus* lineages. *International Journal of Medical Microbiology*, 304(7), 794-804.

- Bergmann, R., van der Linden, M., Chhatwal, G. S., & Nitsche-Schmitz, D. P. (2014). Factors that cause trimethoprim resistance in *Streptococcus pyogenes*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 58(4), 2281-2288.
- Bonkat, G., Bartoletti, R., Bruyère, F., Cai, T., Geerlings, S. E. *et al.* (2022). *Guidelines on Urological Infections*. European Association of Urology (EUA).
- Brubaker, L., & Wolfe, A. J. (2017). The female urinary microbiota, urinary health and common urinary disorders. *Annals of translational medicine*, 5(2).
- Burruezo, J., Balghat, M., Martínez, L., *et al.* (2007). Infecciones del Trato Urinário. *Med Clin (barc)*, 129 (18), 707-715.
- Bush, K., & Fisher, J. F. (2011). Epidemiological expansion, structural studies, and clinical challenges of new β -lactamases from gram-negative bacteria. *Annual review of microbiology*, 65, 455-478.
- Costa, L., & Príncipe, P. (2005). Infecção do tracto urinário. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*, 21(2), 219-25.
- Cueto, M. (2005). Diagnóstico microbiológico de la infección del tracto urinário. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 23, (Supl. 4), 9-14.
- Curto, C., Rosendo, I., & Santiago, L. (2019). Perfil de Sensibilidade aos Antibióticos na Infecção Urinária em Ambulatório no Distrito de Coimbra: Um Estudo Transversal. *Acta Medica Portuguesa*, 32(9).
- Direção Geral de Saúde (2011). Terapêutica de infeções do aparelho urinário (comunidade). Norma nº 015/2011 de 30/08/2011. Lisboa: Direção Geral de Saúde.

- Dortet, L., Poirel, L., & Nordmann, P. (2014). Rapid detection of extended-spectrum- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae from urine samples by use of the ESBL NDP test. *Journal of clinical microbiology*, 52(10), 3701-3706.
- Drawz, S. M., & Bonomo, R. A. (2010). Three decades of β -lactamase inhibitors. *Clinical microbiology reviews*, 23(1), 160-201.
- Dubbs, Sarah B.; Sommerkamp, Sarah K. (2019). *Evaluation and Management of Urinary Tract Infection in the Emergency Department. Emergency Medicine Clinics of North America.*
- Esteve, I. (1998). Microbiología sanitaria y clínica. Rafael Rotger Anglada (ed). *International Microbiology*, 1(1), 77-78.
- European Centre for Disease Prevention and Control. (2022). Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2021. Stockholm: ECDC.
- European Centre for Disease Prevention and Control. (2022). Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) - Annual Epidemiological Report 2021. Stockholm: ECDC.
- Ferreira, S., Diaz, R., Rocha, S., Paradela, A., Ramalheira, E. (2012). Prevalence of ESBL-producers causing urinary tract infections in Aveiro, Portugal. *Clin Microbiol Infect. Blackwell Publishing Ltd*; Apr 1;18(S3), 114–715.
- Foxman, B. (2002). Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *The American journal of medicine*, 113(1), 5-13.

- Garin, E. H., Olavarria, F., Nieto, V. G., Valenciano, B., Campos, A., & Young, L. (2006). Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics*, *117*(3), 626-632.
- Gerber, D., Forster, C. S., & Hsieh, M. (2018). The role of the genitourinary microbiome in pediatric urology: a review. *Current urology reports*, *19*(1), 1-8.
- Grabe, M., Bjerklund-Johansen, T. E., Botto, H., Çek, M., Naber, K. G., Tenke, P., & Wagenlehner, F. (2015). Guidelines on urological infections. *European association of urology*, *182*, 237-257.
- Hoek, A. H. A. M., Mevius, D., Guerra, B., & Mullany, P. R. AP & Aarts, HJM (2011). *Acquired antibiotic resistance genes: an overview. Frontiers in Microbiology*, *2*, 1-27.
- Jiménez-Cruz, J. F., & Broseta-Rico, E. (2005). Clasificación, etiología, diagnóstico y tratamiento de las prostatitis. Otros tipos de prostatitis. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, *23*, 47-56.
- Junquera, S., Loza, E., & Baquero, F. (2005). Evolución del patrón de sensibilidad de aislados de *Escherichia coli* en urocultivos procedentes del medio hospitalario y extrahospitalario. *Enfermedades infecciosas y Microbiología clínica*, *23*(4), 197-201.
- Kahlmeter, G. (2003). An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO· SENS Project. *Journal of antimicrobial Chemotherapy*, *51*(1), 69-76.

- Kang, C. I., Kim, J., Park, D. W., Kim, B. N., Ha, U. S., Lee, S. J., ... & Wie, S. H. (2018). Clinical practice guidelines for the antibiotic treatment of community-acquired urinary tract infections. *Infection & chemotherapy*, 50(1), 67.
- Kasper, D. L., Fauci, A. S., Hauser, S. L., Longo, D. L., Jameson, J. L., Loscalzo, J. (2015). *Harrison's Principles of Internal Medicine* (19th ed). The McGraw-Hill Companies.
- Kristich, C. J., Rice, L. B., & Arias, C. A. (2014). *Enterococcal* infection—treatment and antibiotic resistance. *Enterococci: from commensals to leading causes of drug resistant infection*, eds. M. Gilmore, D. Clewell, Y. Ike, and N. Shankar (Boston: Massachusetts Eye and Ear Infirmary), 1–48.
- Lv, L., Wan, M., Wang, C., Gao, X., Yang, Q., Partridge, S. R., ... & Liu, J. H. (2020). Emergence of a plasmid-encoded resistance-nodulation-division efflux pump conferring resistance to multiple drugs, including tigecycline, in *Klebsiella pneumoniae*. *MBio*, 11(2), e02930-19.
- López, F., Luna, F., Urbano, R. (2005). Microorganismos aislados de muestras de orina procedentes de la comunidad y patrón de sensibilidad en un período 12 años. *Revista española quimioterapia*, 18(2), 159-167.
- Magalhães, S., Brandão, C., Soares, S., Ramalheira, E., & Ferreira, S. (2014). Surveillance of ESBL-producing isolates in urine in elderly during a period of 3 years (2011-2013) in Aveiro, Portugal. *Publicação online no European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*.
- Magalhães, S. V. M. (2014). *Epidemiologia de isolados multirresistentes na comunidade*. [Tese de Mestrado, Universidade de Aveiro]. <http://hdl.handle.net/10773/13279>

- Martins, F., Teixeira, J., Lopes, V., Costa, E., & Santos, M. H. (2008). Avaliação do perfil de susceptibilidade de estirpes de *Pseudomonas aeruginosa* isoladas no serviço de Microbiologia do Hospital Geral de Santo António, EPE num período de 3 anos (2004-2006). *Revista Portuguesa de Saúde Pública*, 26(2), 69-76.
- McCarter, Y., Burd, E., Hall, G., & Zervos, M. (2009). Laboratory Diagnosis of Urinary Tract Infections. *Washington Cumitech Cumulative Techniques and Procedures in Clinical Microbiology*.
- Naber, K. G., Bishop, M. C., Bjerklund-Johansen, T. E., Botto, H., Cek, M., Grabe, M., ... & Tenke, P. (2006). The management of urinary and male genital tract infections. *European Association of Urology. European Association of Urology Guidelines. Arnhem: Drukkerij Gelderland*, 1-126.
- Narciso, A., Eusébio, A., Fonseca, F., & Duarte, A. (2012). Infecções urinárias na comunidade: estudo multicêntrico. *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas*, 8(1), 7-12.
- Neugent, M. L., Hulyalkar, N. V., Nguyen, V. H., Zimmern, P. E., & De Nisco, N. J. (2020). Advances in understanding the human urinary microbiome and its potential role in urinary tract infection. *MBio*, 11(2), e00218-20.
- Nicolle, L. E., & SHEA Long-Term-Care Committee. (2001). Urinary tract infections in long-term-care facilities. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 22(3), 167-175.
- PPCIRA (2021). Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos 2017.

- Poletto, K. Q., & Reis, C. (2005). Suscetibilidade antimicrobiana de uropatógenos em pacientes ambulatoriais na Cidade de Goiânia, GO. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 38, 416-420.
- Ramirez, M. S., & Tolmasky, M. E. (2010). *Aminoglycoside modifying enzymes. Drug resistance updates*, 13(6), 151-171.
- Raz, R., Colodner, R., & Kunin, C. M. (2005). Who are you—Staphylococcus saprophyticus? *Clinical Infectious Diseases*, 40(6), 896-898.
- Sangrador, C. O., Bouza, J. E., Mendez, C. P., Galiana, L. I., & Grupo de Estudio de los Tratamientos Antibióticos. (2005). Etiología de las infecciones del tracto urinario y sensibilidad de los uropatógenos a los antimicrobianos. *Rev Esp Quimioterap*, 18(2), 124-135.
- Serrallach, C. (2005). Infecciones urinarias recurrentes. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, (Supl.4), 28-39.
- Simões, A., Lima, M., Brett, A., Queiroz, C., Chaves, C., Oliveira, H., ... & Rodrigues, F. (2020). Infeções Urinárias Causadas por *Enterobacteriaceae* Produtoras de β -Lactamases de Espectro Expandido Adquiridas na Comunidade num Hospital de Nível III-Um Estudo Retrospectivo. *Acta Medica Portuguesa*, 33(7-8), 466-474.
- Sousa, J. (2006). *Manual de Antibióticos Antibacteriano (2ª)*. Universidade Fernando Pessoa, Porto.
- Tabibian, J. H., Gornbein, J., Heidari, A., Dien, S. L., Lau, V. H., Chahal, P., ... & Haake, D. A. (2008). Uropathogens and host characteristics. *Journal of clinical microbiology*, 46(12), 3980-3986.

- Tafur, J. D., Torres, J. A., & Villegas, M. V. (2008). Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias Gram negativas. *Infectio*, 12(3), 227-232.
- Tang, J. (2017). Microbiome in the urinary system—a review. *AIMS microbiology*, 3(2), 143.
- Tavares, I. V. B., & de Sá, A. B. (2014). Perfil de prescrição de antimicrobianos para as infecções do tracto urinário nos cuidados de saúde primários. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*, 30(2), 85-100.
- Waller, T. A., Pantin, S. A. L., Yenior, A. L., & Pujalte, G. G. (2018). Urinary tract infection antibiotic resistance in the United States. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 45(3), 455-466.
- Wannmacher, L. (2004). Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: uma guerra perdida. *Uso racional de medicamentos: temas seleccionados*, 1(4), 1-6.
- World Health Organization. (2014). *Antimicrobial resistance: global report on surveillance*. World Health Organization.